8884 Ernst Reichwaldt 1930

1.7.10

12.10

DIE PHYSIOLOGIE

DER

VERDAUUNG UND ERNÄHRUNG.

---

23 VORLESUNGEN FÜR STUDIERENDE UND ÄRZTE.

VON

DR. OTTO COHNHEIM,

A. O. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN
N., FRIEDRICHSTRASSE 105b

WIEN
I., MAXIMILIANSTRASSE 4

1908.

MEINER FRAU GEWIDMET.

Vorwort.

Der Plan zu diesen Vorlesungen entstand, als ich im Winter 1905/06 vor den Ärzten Wiesbadens eine Reihe von Fortbildungsvorträgen über Verdauung und Ernährung hielt. Ich überzeugte mich, daß es möglich war, auf Grund des großen Fortschrittes der letzten Jahre eine zusammenhängende Darstellung zu geben und dabei Neues zu bringen, das bisher nur in einzelnen Abhandlungen stückweise publiziert war. In der Verdauungslehre knüpft dieser Fortschritt an *Pawlow* an, der sie von Grund aus reformiert hat. Ebenso wichtig ist, daß heute die Chemie der Eiweißkörper, der Kohlehydrate, der Nukleinsäure und des Hämatins wenigstens in den Grundzügen aufgeklärt ist.

Es konnte nicht meine Absicht sein, etwa alle bekannten Tatsachen in die Darstellung aufzunehmen und alle Ansichten der verschiedenen Autoren anzuführen und kritisch abzuwägen. Das gehört in die für den Fachmann bestimmten Handbücher; für die Verdauungslehre kann ich in dieser Beziehung auf meine eigene Darstellung in *Nagels* Handbuch der Physiologie, Band II, verweisen, für die Eiweißchemie auf meine Chemie der Eiweißkörper, Braunschweig 1904, oder auf die bekannten Lehr- und Handbücher der physiologischen Chemie. Die Lehre vom Stoffwechsel hat im Jahre 1881 die bekannte klassische Darstellung durch *Voit* in *Hermanns* Handbuch der Physiologie erfahren; für die neuere Zeit verweise ich auf *Rubners* Darstellung in *Leydens* Handbuch der Ernährungstherapie, Band I, Leipzig 1898. — Die Literatur ist reichlich und natürlich ausschließlich nach den Originalarbeiten zitiert. Eine vollständige Aufführung war unmöglich; auch hier muß ich auf die Handbücher verweisen. Doch sind alle wichtigen Arbeiten genannt und vor allem auch die Arbeiten, in denen man die Literatur findet; ich habe mich auch nicht gescheut, eine Arbeit immer wieder zu zitieren, wenn ich mich auf sie bezog. Die Störung durch die Fülle der Anmerkungen ist weniger groß, als die Störung, die der Leser empfindet, wenn er nach einem Zitat suchen muß.

Vor allem habe ich mich bemüht, die wirklich beobachteten Tatsachen und die daraus gezogenen Schlüsse nach Möglichkeit zu trennen. Die Vorlesungen 1—7, 8 und 17 beruhen zum größeren Teil auf eigener Beobachtung, sei es daß es sich um eigene Untersuchungen handelt, sei es, daß ich die Versuche von *Pawlow* und von manchen befreundeten Kollegen, besonders von *R. Magnus*, mit ansehen konnte. In den Vorlesungen 20—23 habe ich mich im wesentlichen auf *Rubners* Arbeiten gestützt.

Es liegt im Wesen der physiologischen Arbeit, daß die Hauptbeobachtungen auf Tierversuchen beruhen. Doch habe ich nie vergessen, daß ich in erster Reihe für Mediziner schreibe, und habe mich bemüht, alles aufzunehmen, was wir von der menschlichen Verdauung und Ernährung wissen. Je weiter unsere Kenntnisse vorschreiten, desto mehr sehen wir, daß alles Wesentliche bei allen höheren Tieren gleich ist, und daß die Unterschiede zwischen dem Menschen und unseren physiologischen Versuchstieren sich auf nebensächliche Dinge beziehen.

Anfangs lag es in meiner Absicht, die Vorlesungen so zu schreiben, daß sie auch dem Nichtnaturforscher ein Bild der menschlichen Ernährungslehre geben sollten, die ja schon für jeden Laien von Interesse ist, und über die jeder unterrichtet sein sollte, der sich praktisch oder theoretisch mit Volkswirtschaft befaßt.

Im Laufe der Arbeit erwies sich das für einen großen Teil des Buches als unmöglich. Ich habe mich auf den Standpunkt des Studenten der Medizin gestellt, vor dem wir Physiologen sprechen. Doch hoffe ich, daß in manchen Vorlesungen auch der nicht fachmännisch Vorgebildete das finden wird, was er sucht.

Die Literatur ist bis zum Herbst 1907 berücksichtigt.

Heidelberg, März 1908.

Otto Cohnheim.

Inhaltsverzeichnis.

1. Vorlesung.

Einleitung. Kauen und Schlucken.

Meine Herren! Das tierische und pflanzliche Protoplasma verschafft sich die Energie, deren es zum Leben bedarf, dadurch, daß es organische Verbindungen verbrennt, d. h. es verwandelt chemische Stoffe von einem bestimmten Energiegehalt in solche von geringerem Energiegehalt, kleinerer Verbrennungswärme und führt die so gewonnene Energiemenge durch maschinelle Vorrichtungen, die uns noch gänzlich unbekannt sind, in andere Energieformen über. Jedes Protoplasma muß daher Stoffe von einer gewissen hohen Verbrennungswärme zugeführt erhalten — die Nahrungsstoffe, und es scheidet andrerseits Stoffe von geringerer Verbrennungswärme aus. Den Vorgang nennt man Stoffwechsel, oder wenn man auch die frei werdenden Energiemengen und nicht nur die chemischen Umsetzungen berücksichtigt, Kraftwechsel.

Diese allgemeinsten Definitionen, mit denen wir das vegetative Leben der Organismen, der Tiere, der Pflanzen und auch der einzelligen Bakterien umfassen, können wir erheblich einschränken, wenn wir uns nur auf die höheren Tiere beschränken, von denen wir am meisten wissen, und die uns im Verlaufe dieser Vorlesungen im wesentlichen beschäftigen werden.

Bei ihnen können wir erstens hinzufügen, daß die Umwandlung der Nahrungsstoffe im Protoplasma fast ausschließlich eine Oxydation darstellt. Sie nehmen daher außer den Nahrungsstoffen immer auch den Sauerstoff der Luft auf und geben als Hauptprodukte der Oxydation Kohlensäure und Wasser ab. Und zweitens sind es bei den höheren Tieren von allen den unzähligen organischen Verbindungen, die es gibt, nur einige wenige, die dem Protoplasma als Energiequellen dienen können, übrigens dieselben Verbindungen, die auch von den Wirbellosen und den höheren Pflanzen oxydiert und gespalten werden, und die auch für die Bakterien wenigstens das bevorzugteste Nährmaterial darstellen. Es sind 3 oder 4 Hexosen, in

erster Linie der Traubenzucker, es sind bestimmte optisch aktive α-Aminosäuren, und es sind die Triglyzeride einiger hochmolekularer Fettsäuren, die einzig Nahrungsstoffe sein können.

Aber mit Ausnahme einiger Parasiten werden diese verbrennbaren Stoffe den Tieren nicht als solche dargeboten, sondern in Form komplizierterer, z. T. recht verschiedenartiger Stoffe, der Polysaccharide oder höheren Kohlehydrate und der Eiweißkörper, und es sind Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette meist wieder mit Wasser, mit anorganischen Körpern und mit veränderlichen oder unveränderlichen organischen, keine Energie liefernden Substanzen zu einheitlichen Nahrungsmitteln verbunden. Daraus die einfacheren, verbrennbaren Nahrungsstoffe herzustellen, ist die Aufgabe der Verdauung. Diese Aufgabe wird gelöst durch Fermente, welche die einzelnen chemischen Verbindungen der verzehrten Nahrungsmittel unter Wasseraufnahme spalten. Die Lehre von der Verdauung handelt von diesen Fermenten, von der Art, wie sie abgesondert und mit der Nahrung in Berührung gebracht werden, und von ihrer Wirkung auf die einzelnen Nahrungsstoffe. Damit werden wir uns in den ersten Vorlesungen zu beschäftigen haben, ich werde erst die Tätigkeit der einzelnen Verdauungsorgane besprechen und Ihnen dann einen Überblick über die Chemie der Nahrungsstoffe, über die Veränderungen geben, die sie im Körper unter dem Einfluß der Verdauungssekrete und jenseits des Verdauungskanales bis zu ihrer Verbrennung im Protoplasma erfahren. Auch werde ich über die Bestandteile unserer Nahrung zu reden haben, die nicht Energiequelle sind, aber die den Organismus passieren und dabei wichtige Funktionen ausüben. Sodann werden die Verbrennung in der lebendigen Substanz und die Ausscheidungen aus dem Körper daran kommen und weiterhin der Bedarf des Körpers an Nahrung und an den einzelnen Nahrungsstoffen, und wie sich dieser Bedarf auf die Funktionen des Körpers verteilt. Am Schluß werden wir sehen, inwieweit wir auf Grund unserer physiologischen Kenntnisse die tatsächlich gegebene Nahrung des Menschen beurteilen können.

Bei den Säugetieren sind die Verdauungsorgane, wie Sie wissen, nach einem höchst gleichartigen Typus gebaut. Die mit den Zähnen ergriffene Nahrung kommt in die Mundhöhle, wo sie beim Menschen und bei vielen Tieren noch zerkleinert und gekaut wird, und wo sie mit der ersten Verdauungsflüssigkeit, dem Speichel, in Berührung kommt. Sie wird dann verschluckt, passiert im Ösophagus die Brusthöhle und erreicht den Magen, der im wesentlichen ein Vorratsraum ist, in dem die Speisen lange liegen bleiben und währenddessen schon weitgehend verdaut werden. An ihn schließt sich der Dünndarm, das eigentliche Zentrum der Verdauung, in dessen vorderen Abschnitt sich der Pankreassaft mit seinen Fermenten und

die Galle ergießen. Der letzte Teil des Verdauungsschlauches ist der Dickdarm, in dem noch eine bisweilen recht bedeutende Nachverdauung stattfindet, und der außerdem Ausscheidungsorgan ist.

Das richtige Ineinandergreifen dieser Organe, die Fortbewegung der Speisen von dieser an jene Stelle, die für jeden Nahrungsstoff und für jeden Augenblick richtige Sekretion der Verdauungssäfte ist teils durch einen verwickelten Komplex von Reflexen, teils durch ein auf dem Blutwege vermitteltes Ineinandergreifen der einzelnen Organe erreicht. Es ist Pawlows unsterbliches Verdienst, diese Koordination entdeckt und dadurch die Lehre von der Verdauung aus einer Anhäufung von Einzeltatsachen in ein kunstvolles Gebäude verwandelt zu haben. Als oberstes heuristisches Prinzip hat ihm dabei die Frage nach der Zweckmäßigkeit gedient, und die vollendete Zweckmäßigkeit des lebenden Körpers tritt uns denn auch kaum irgendwo so deutlich entgegen, wie gerade in der Lehre von der Verdauung.

Pawlows und der meisten Physiologen Untersuchungen sind am Hunde angestellt worden. Doch verfügen wir heute schon über eine Fülle von Beobachtungen am Menschen, und ich werde im folgenden stets darauf hinweisen, wenn der Mensch Abweichungen zeigt. Es hat sich, je weiter wir in der Erkenntnis der Verdauung vorgedrungen sind, desto deutlicher herausgestellt, daß diese Abweichungen relativ sehr gering sind. Ich hoffe Ihnen daher im wesentlichen auch eine Physiologie des Menschen geben zu können.

Wir wollen beginnen mit der Anatomie und mit den Bewegungen der Verdauungsorgane.[1]) So lernen wir den Schauplatz kennen, auf dem die Verdauung spielt, und den kunstvollen Mechanismus, der den Speisebrei fortbewegt, der das schon Verdaute der weiteren Wirkung der Fermente entzieht und die noch unverdauten Teile mit immer neuen Mengen der Sekrete in innige Berührung bringt.

Die Aufnahme der Nahrung beginnt mit der Zerkleinerung durch das Kauen[2]), das zwar beim Hunde keine große Rolle spielt, um so gründlicher aber beim Menschen erfolgt. Während des Kauaktes wird die Nahrung gründlich im Munde herumgewälzt, so daß die schmeckenden Stoffe sich im Speichel lösen können und mit den Geschmacksorganen der Mundhöhle in gründliche Berührung kommen. Das ist wichtig, weil die Nahrungsaufnahme ja von dem Wohlgeschmack abhängt, und das, was uns schmeckt, zum Teil durch die wechselnden Bedürfnisse des Körpers bedingt wird (vgl. Vorlesung 21) und weiterhin, weil durch den Wohlgeschmack der

---

[1]) Die Literatur über die Bewegungen des Verdauungsapparates siehe bei R. Magnus, Tigerstedts Handbuch der physiologischen Technik. — [2]) Über die Bewegungen der Kiefergelenke vgl. z. B. W. Lubosch, Biolog. Zentralbl., 1907, S. 613.

Magen zur Sekretion veranlaßt wird (Vorlesung 5). Bei dem Umhergewälztwerden bilden sich Ballen, die mit der Zunge nach hinten geschoben werden, bis sie den Schluckreflex auslösen.

Nach Gaudenz[1]) und Fermi[2]) werden Stücke von über 12 *mm* Durchmesser vom Menschen selten verschluckt und ein Viertel bis die Hälfte der verschiedenen Nahrungsmittel bis in kleinste Partikelchen von weniger als 1 *mm* Durchmesser zermalmt. Besonders trockene Speisen, Brot und Kartoffeln werden sehr weitgehend zerkleinert und dabei so gründlich mit Speichel durchknetet, daß ein Drittel oder mehr der festen Bestandteile in Lösung gehen, wobei die verzuckernde Wirkung des Speichels schon eine Rolle spielt.[3]) Die in Lösung gehenden und die ungelösten Substanzen kommen bei dem Umhergewälztwerden im Munde mit den Teilen der Mundschleimhaut, ihren Geschmacks- und Tastorganen in Berührung und erregen so, falls sie wohlschmeckend sind, intensiv den Reflex, der den Magendrüsen Appetitsaft entströmen läßt. Das ist vielleicht die wichtigste Bedeutung des Kauaktes; analog wirkt das Saugen des Säuglings magensafttreibend.[4]) Die Größe eines menschlichen Bissens hat Gaudenz zu etwa 5 cm^3, sein Gewicht zu 3·6—6·8 *g* bestimmt, wovon bei trockenen Speisen über die Hälfte sezernierter Speichel sein kann.

Der in der Mundhöhle gebildete Bissen wird durch den Schluckreflex, eine komplizierte Bewegung der Muskeln des Pharynx und des Ösophagus, in den Magen befördert. Unsere Kenntnisse von seinem Zustandekommen und seiner Koordination verdanken wir hauptsächlich den Untersuchungen von Kronecker und Meltzer[5]), die durch eine geistreiche Methode des amerikanischen Physiologen Cannon[6]) bestätigt und erweitert wurden, eine Methode, die auch sonst für die Bewegungen des Verdauungskanales die entscheidenden Ergebnisse gezeitigt hat. Cannon verfütterte Nahrung, der er Wismutnitrat zugesetzt und die er dadurch für Röntgenstrahlen undurchlässig gemacht hatte, und beobachtete dann die Tiere am Röntgenschirm. So konnte er die Bewegungen des Verdauungsschlauches sichtbar machen, ohne die Versuchstiere unter abnorme Bedingun-

---

[1]) J. H. Gaudenz, Arch. f. Hygiene, **39**, 230 (1901). — [2]) Cl. Fermi, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1901, Suppl., S. 98. — [3]) F. Burger, Münchener med. Wochenschr., 1896, S. 220. — [4]) M. Pfaundler, 16. Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde, 1899, S. 38; O. Cohnheim und Fr. Soetbeer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **37**, 467 (1903). — [5]) H. Kronecker und Falk, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1880, S. 296; H. Kronecker u. S. Meltzer, ebenda, 1883, Suppl., S. 328; H. Kronecker, Artikel „Déglutition" in Richets Dictionnaire de Physiologie, 1900, S. 721 (daselbst Zusammenfassung der übrigen Arbeiten von Kronecker und Meltzer und ihren Schülern sowie historische Übersicht); S. J. Meltzer, Zentralbl. f. Physiologie, **19**, 993 (1906); **20**, 338 (1906); **21**, 70 (1907). — [6]) W. B. Cannon und A. Moser, The Americ. Journal of Physiology, **1**, 435 (1898); W. B. Cannon, The Medical News, **20**, 5 (1905).

gen zu bringen. Den sensiblen Teil des Reflexbogens hat Kahn[1]) aufgeklärt.

Das Schlucken besteht aus zwei Teilen: erstens wird durch eine kurze und schnelle Bewegung der Muskeln des Mundes, vor allem der Mylohyoidei, das Verschluckte abwärts bis vor die Kardia gespritzt, ein Vorgang, der nur Bruchteile einer Sekunde erfordert. Diese Bewegung ist gut ausgebildet beim Menschen und beim Pferde, spielt bei den anderen Tieren eine viel geringere Rolle und fehlt der Gans z. B. ganz. Zweitens werden die Bissen durch eine fortschreitende Peristaltik der Constrictores pharyngis und der Ösophagusmuskulatur langsam nach abwärts geschoben, was bei den einzelnen Tieren sehr verschieden lange dauert, bei Katze und Hund $1^1/_2$—5, beim Pferde 35—40, bei der Gans 12, beim Menschen $8^1/_2$—12 Sekunden. Durchgespritzt wird beim Menschen Flüssiges und Breiiges, feste Bissen gehen langsam nach unten und auch nach einem Spritz-Schluck setzt noch die Peristaltik nachträglich ein, um als „Ersatzreserve" Tropfen und Partikelchen, die an der Wand des Schlundes haften geblieben sind, herabzubefördern. Das Durchspritzen ist eine rasche Reflexbewegung, an der sich eine große Reihe von Muskeln beteiligen. Denn wenn eine Kontraktion der Mylohyoidei den energischen Erfolg haben soll, Flüssigkeiten und breiige Substanzen mit großer Energie fortzuschleudern, so muß der Rachenraum vollständig abgeschlossen sein. Auf den Schluckreiz hin wird zunächst durch Heben des Zungengrundes die Mundhöhle, durch Heben des Gaumensegels die Nasenhöhle verschlossen, der Kehlkopf wird gehoben, sein Eingang durch den Kehldeckel und die Hinterwand der Zunge gesperrt, die Glottis verengert, der Speiseröhreneingang erweitert sich, und nun kontrahieren sich erst die druckgebenden Muskeln. Die Kontraktion erfolgt mit großer Kraft, so daß der Schluck auch gegen die Schwerkraft — saufender Hund, auf dem Kopf stehender Turner — bis in die Kardia geschleudert wird, und daß der ganze Ösophagus durchspritzt wird, ohne sich selbst zu beteiligen. Meltzer sah Hunde anstandslos saufen, nachdem er die Ösophagusmuskulatur größtenteils entfernt hatte.

Das ganze System des Schluckens gerät in koordinierter Weise nur auf bestimmte sensible Reize in Bewegung. Der Reiz besteht in Berührung bestimmter Stellen der Mund- und Rachenschleimhaut, die bei den verschiedenen Tierarten verschieden sind und die Kahn in sorgfältigster Weise für Katze, Hund, Kaninchen und Affen ermittelt hat. Die betreffenden Stellen sind gegen mechanische Berührung äußerst empfindlich; Kahn unterscheidet bei jeder Tierart eine empfindlichste „Hauptschluckstelle", die

---

[1]) R. H. Kahn, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1903, Suppl., S. 386; 1906, S. 354 u. 362.

auf dem normalen Wege des Bissens aus der Mundhöhle in den Ösophagus gelegen ist, und Nebenschluckstellen, von denen aus der Schluckreflex weniger leicht auszulösen ist, von denen aus etwa auf Abwege geratene Partikelchen oder Flüssigkeiten auch noch herabbefördert werden können. Hauptschluckstellen sind beim Kaninchen der weiche Gaumen, bei Hund und Katze eine „Partie der dorsalen Pharynxwand, die oben vom freien Rande des Gaumensegels, unten von den über dem Kehlkopfrande gegeneinander stehenden Schleimhautfalten und seitlich von den Pharynxgaumenbögen begrenzt wird". Beim Affen sind Hauptschluckstellen die Tonsillen, der Arcus palatoglossus und der Arcus palatopharyngeus. Beim Menschen fehlen genauere Untersuchungen, doch gelten die hintere Pharynxwand und die Zungenwurzel als Schluckstellen. Innerviert werden die betreffenden Schleimhautpartien in einer bei den einzelnen Tierarten ebenfalls verschiedenen Weise vom 2. Ast des Trigeminus, vom Glossopharyngeus, vom Laryngeus superior, auch vom Laryngeus inferior. Elektrische Reizung der betreffenden Nerven ruft daher ebenfalls den Schluckreflex hervor, am leichtesten die des Laryngeus superior. Die motorischen Nerven für die beteiligten Muskeln sind Zweige vom Vagus, vom Glossopharyngeus und vom 3. Ast des Trigeminus. Das Schluckzentrum liegt im verlängerten Mark, nach Kronecker und Marckwald[1]) etwas nach vorn und außen vom Atemzentrum. Es steht mit diesem und anderen Zentren im verlängerten Mark in nahen Beziehungen, deren Behandlung aber in eine Physiologie des Nervensystems gehört.

Viel verwickelter ist die Innervation der anderen, peristaltischen Form der Schluckbewegung. Denn hier muß eine langsam ablaufende, nach Zeit und Richtung geordnete Bewegung ausgelöst werden, und hier treten zum ersten Male mit den nervösen Zentralorganen des verlängerten Marks Zentren in Konkurrenz, die, in der muskulösen Wand des Verdauungskanales selbst gelegen, den Tonus und die Bewegung der Muskeln in erster Reihe bestimmen. Diese Zentren, die sich von der von ihnen versorgten Muskulatur häufig anatomisch schwer oder nicht trennen lassen, hat man lange nicht hinreichend gewürdigt. Sobald man aber — der Engländer Langley[2]) war der erste — an ihre Untersuchung heranging, zeigte es sich, daß diese autonomen Zentren in vieler Beziehung einfachere, denen bei den niedrigsten Wirbellosen ähnlichere Verhältnisse darboten, als das zerebrospinale System der Säugetiere; Magnus' Studien über die Innervation des Dünndarms haben die wichtigsten Aufklärungen über die allgemeinen Eigenschaften nervöser Zentren gebracht.

[1]) M. Marckwald, Zeitschr. f. Biol., 25, 529 (1889). — [2]) Zusammenfassung und vor allem Literaturübersicht: J. N. Langley, Ergebnisse der Physiologie, 1903, Biophysik, S. 818—872.

Nach Langley empfangen die mit glatten Muskeln versehenen Organe des Körpers, die ja alle auch in ihrer Substanz eigene, autonome Zentren besitzen, von außen kommende Nerven von drei verschiedenen Stellen des Zentralnervensystems, 1. aus dem Brustmark und oberen Lendenmark, 2. aus dem verlängerten Mark bzw. aus weiter vorn gelegenen Teilen des Mittelhirns, 3. aus dem Sakralmark. Jeder Teil empfängt sowohl Fasern aus dem Brustmark, die den Grenzstrang des N. sympathicus passieren und die Langley sympathische Nerven im engeren Sinne nennt, als auch Fasern aus einem der beiden anderen Gebiete. Die beiden Arten Nerven haben stets entgegengesetzte Wirkung: wenn die sympathischen Fasern den Tonus der Muskeln erhöhen und dadurch Verschluß eines Sphinkters oder Verengerung eines Gefäßes bewirken, so setzen die Fasern aus dem Kopf- oder Sakralmark den Muskeltonus herab, lassen einen Sphinkter sich öffnen, ein Gefäß weit werden; bewirken die sympathischen Nerven Erschlaffung, so rufen die anderen Kontraktion hervor. Der Verdauungskanal empfängt die Kopfmarkfasern durch den N. vagus; ihr Verbreitungsgebiet geht abwärts bis zum unteren Ende des Dünndarms. Die aus dem Sakralmark stammenden Fasern laufen im N. pelvicus (den man wegen seiner Beziehungen zu den Geschlechtsorganen auch N. erigens nennt) und haben ihr Verbreitungsgebiet am Dickdarm, am Mastdarm und am After. Die aus dem Brustmark erreichen die oberen Teile des Verdauungskanals, d. h. die Speiseröhre und den Pharynx, von den verschiedenen Ganglien des N. sympathicus; zum Darm laufen die N. splanchnici.

Das autonome oder sympathische Nervensystem beherrscht nun nicht nur die Muskeln des Verdauungskanales, sondern es innerviert auch die Drüsen, ist also das Nervensystem der Verdauung. Auch sie besitzen alle ein Nervensystem, Nervenfasern und Nervenzellen in ihrer Substanz, und diese Nervensysteme, die selbständige Reflexzentren neben dem Rückenmark sind, stehen mit diesem und dem Hirn, genau wie die Muskeln, immer durch zwei Nerven in Verbindung, deren Reizung entgegengesetzte oder wenigstens verschiedene Effekte hat.

Ich gebe Ihnen im folgenden in umstehender Tabelle die vom Gehirn und Rückenmark stammende, also die äußere Innervierung der einzelnen Organe des Verdauungsapparates, wie sie sich nach den Untersuchungen Langleys darstellt, bemerke übrigens, daß zwischen den einzelnen Tierarten Verschiedenheiten bestehen, und daß die Effekte, die man auf Reizung der vom Zentralnervensystem kommenden Nerven erhält, auch bei einer und derselben Tierart schwanken. Es darf eben nie vergessen werden, daß die Nerven hier nicht direkt auf die Muskeln und Drüsenzellen wirken, sondern nur auf die nervösen Zentren in den Organen, die dann erst ihrer-

Organ	Sympathikus (Brustmark)		Kopf- und Sakralmark	
	Nerv	Effekt der Reizung	Nerv	Effekt der Reizung
I. Muskeln.				
Speiseröhre, Anfangsteil [1])	Ganglion cervicale supremum	Erschlaffung	Vagus, Ganglion nodosum, daneben Glossopharyngeus	Kontraktion
Speiseröhre, unterer Halsteil [1]), [2])	G. coeliacum inferius, 5.—9. Thorakalnerv	Erschlaffung	Vagus, hauptsächlich N. recurrens, daneben Glossopharyngeus	Kontraktion
Speiseröhre, Brustteil	dito	dito	Vagus, Rami oesophagei	Kontraktion
Speiseröhre, unterstes Stück und Kardia [3]), [4])	dito	Erschlaffung überwiegt, daneben auch Kontraktion	Vagus, Rami oesophagei und Stamm des Vagus	Kontraktion überwiegt, doch auch Erschlaffung
Magen und Pylorus [3]), [4]), [5]), [6])	Splanchnikus	Verstärkung und Hemmung der Bewegung und des Sphinkters	Vagus, sowohl Stamm wie Rami oesophagei	Verstärkung und Hemmung der Peristaltik und des Tonus
Dünndarm [3])	Splanchnikus, 6. Thorakal-, 2. Lumbalnerv	Hemmung	Vagus	Verstärkung und Hemmung, sehr geringer Einfluß
Sphincter ileo-colicus [7])	Splanchnikus, 13. Thorakal-, 1.—2. Lumbalnerv	Kontraktion	—	—
Dickdarm, oberer Teil [8])	Splanchnikus	unbedeutende Hemmung	N. pelvicus	unbedeutende Verdickung
Dickdarm, unterer Teil, beim Menschen dem S romanum entsprechend [9])	Splanchnikus	Hemmung	N. pelvicus, 6. Lumbal-, 4. Sakralnerv	starke Kontraktion

[1]) R. H. Kahn, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1906, S. 355. — [2]) H. Kronecker, „Déglutition“ in Richets Dictionnaire de Physiologie. — [3]) J. N. Langley, Ergebnisse der Physiologie, 1903, Biophysik, S. 830. — [4]) T. v. Openchowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1889, S. 549. — [5]) L. Popielski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1903, S. 338. — [6]) P. Katschkowsky, Pflügers Arch., **84**, 6 (1901). — [7]) T. R. Elliot, Journ. of Physiology, **31**, 157 (1904). — [8]) W. M. Bayliss u. E. H. Starling, ibid., **26**, 107 (1900). — [9]) T. R. Elliot a. E. Barclay-Smith, ibid., **31**, 272 (1904).

Organ	Sympathikus (Brustmark)		Kopf- und Sakralmark	
	Nerv	Effekt der Reizung	Nerv	Effekt der Reizung
Rektum und Anus [1], [2]	2.—4. Lumbalnerv, G. mesentericum inferius, N. hypogastricus	bei den Tieren wechselnd	2.—3. Sakralnerv, beim Menschen [3]) letzte Sakralnerven, Kaudalnerv	bei den Tierarten verschieden
II. Drüsen.				
Speicheldrüsen: Submaxillaris und Sublingualis	2.—4. Thorakal [1])nerv, G. cervicale supremum	dicker, schleimiger, mucinreicher Speichel [5])	N. facialis, Chorda tympani [4])	dünner, wässeriger, mucinfreier Speichel [5])
Speicheldrüsen: Parotis	dito	dicker, eiweißreicher Speichel	N. glossopharyngeus, N. tympanicus [4])	dünner, eiweißarmer Speichel
Speicheldrüsen: Orbitalis	dito	dito	3. Ast des Trigeminus, N. buccinatorius [4])	dito
Magen, Fundusdrüsen . . .	Splanchnikus	—	N. vagus	Sekretion
Pankreas	Splanchnikus, 5. Thorakal-, 2. Lumbalnerv [1])	Sekretion und Hemmung	N. vagus	Sekretion und Hemmung

seits den Reiz an die ausführenden Zellen weitergeben. Auf elektrische Reizung des N. vagus erhält man in der Mehrzahl der Fälle eine Zusammenziehung der Speiseröhre und des Mageneinganges, gelegentlich aber auch das Gegenteil, eine Erschlaffung, die sonst durch den Sympathikus bewirkt wird. Das kann daran liegen, daß der N. vagus hier zwei verschiedene Fasern enthält, es ist aber auch möglich, daß es an dem verschiedenen Zustande der autonomen Nervenzentren liegt, die ja die nervösen Repräsentanten der Muskeln darstellen. v. Uexküll [6]) hat das Gesetz

[1]) J. N. Langley, Ergebnisse der Physiologie, 1903, Biophysik, S. 830. — [2]) L. v. Frankl-Hochwart und Fröhlich, Pflügers Arch., **81**, 420 (1900). — [3]) L. R. Müller, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., **21**, 86 (1901), auch Bd. 14 u. 19. — [4]) R. Heidenhain, Hermanns Handb. d. Physiol., 1883, V, 1, S. 33 ff. — [5]) So ist es beim Hunde, vgl. Vorlesung 4. Bei der Katze kehrt sich das Verhältnis um, vergleiche J. N. Langley, Untersuchungen aus dem physiol. Institut Heidelberg, **1**, 476 (1878). — [6]) J. v. Uexküll, Ergebnisse der Physiologie, 1904, Biophysik, S. 1.

gefunden, daß bei einfachen Nervennetzen jede Erregung dem Orte des niedrigsten Tonus zuläuft; ist der Muskel erschlafft, so hat der Repräsentant niedrigen Tonus, hohen dagegen, wenn der Muskel kontrahiert ist. Nach diesem Gesetze ist es ohne weiteres verständlich, daß ein und derselbe Reiz sowohl den Verengerer wie den Erweiterer eines Hohlorganes in Tätigkeit versetzen und so bei verschiedenem Zustande der Muskeln entgegengesetzte Effekte haben kann. Am wichtigsten für die Tätigkeit der Verdauungsorgane sind eben die in ihnen gelegenen Zentren. Wenn man den N. vagus am Halse durchschneidet, so ist zunächst die Speiseröhre ein schlaffer, bewegungsloser Sack, und der Mageneingang klafft weit. Aber nach einigen Tagen beginnt der Tonus langsam wiederzukehren, und die glattmuskeligen unteren Teile des Ösophagus und die Kardia erhalten schließlich den größten Teil ihrer Festigkeit und Bewegungsfähigkeit zurück.[1])

Dabei besteht insofern ein interessanter Unterschied zwischen den einzelnen Organen, als die Bedeutung der äußeren Innervation vom Munde nach abwärts zunächst immer mehr abnimmt, um gegen das Ende des Darmkanals wieder zuzunehmen. Die Bewegungen des Pharynx werden von quergestreiften oder willkürlichen Muskeln ausgeführt, die nur vom Gehirn abhängen, der Ösophagus besitzt im oberen Teil quergestreifte, im unteren glatte Muskulatur. Dem entsprechend liegt das eigentliche Schluckzentrum im verlängerten Mark, in ihm ist die ganze Bewegungsfolge, die von den Muskeln ausgeführt wird, präformiert — clavier central hat das Ranvier[2]) genannt — und der Schluck kann nur von den schon erwähnten Schluckstellen, nicht von einem beliebigen Punkte des Ösophagus ausgelöst werden. Mikulicz[3]) beobachtete einen Patienten, dem er den ganzen Pharynx exstirpiert hatte; führte er in die nun freiliegende obere Öffnung des Ösophagus einen Bissen ein, so konnte er nicht verschluckt werden, wurde aber sofort nach unten befördert, wenn der Patient eine Schluckbewegung hervorrief, obwohl deren Anfangsteil ja fehlte.

Viel unabhängiger von der äußeren Innervation ist schon das untere Ende der Speiseröhre und die Kardia; ihr Tonus stellt sich nach Vagusdurchschneidung, wie erwähnt, nach einiger Zeit wieder her und der gleich zu besprechende Kardiamechanismus bleibt erhalten. Noch unabhängiger ist der Magen, dessen Bewegungen sich noch am isolierten, aus dem Körper entfernten Organe beobachten lassen, nur die Pylorusreflexe scheinen dabei stärker gestört zu sein; durch künstliche Reizung läßt sich der Einfluß beider äußeren Nerven am Magen gut beobachten. Am Dünn-

---

[1]) L. Krehl, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1892, Suppl., S. 278; Sinnhuber, Zeitschrift f. klin. Med., **50**, 102 (1903) (Literaturübersicht); H. Starck, Münchener med. Wochenschr., 1904, II, 1512. — [2]) Zitiert nach Kronecker. — [3]) J. v. Mikulicz, Mitteilungen a. d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, **12**, 569 (1903).

darm dagegen kann man einen Einfluß des Vagus kaum mehr nachweisen, Splanchnikusreizung hemmt die Darmbewegungen, aber nach vollständiger Entnervung verlaufen die Reflexe in derselben Art und fast derselben Stärke wie in der Norm.[1])

Am Dickdarm dagegen wird der Einfluß des Zentralnervensystems wieder stärker; gleich der Sphinkter, der die Einmündung des Dünn- in den Dickdarm umschließt, scheint nach Durchschneidung der äußeren, vom Rückenmark kommenden Fasern, seine Funktion dauernd zu verlieren[2]), durch elektrische Reizung des N. pelvicus kann man am unteren Dickdarm ebenso kräftige Kontraktionen erhalten wie am Ösophagus. Bei der Kotentleerung endlich sehen wir genau wie beim Schlucken ein Ineinandergreifen von glatten, autonom innervierten mit quergestreiften, der Willkür unterworfenen Muskeln. Der Tonus der Sphinktermuskeln des Anus stellt sich nach Ausschaltung des Rückenmarks mit der Zeit einigermaßen wieder her, die komplizierten Kotentleerungsreflexe nie.[3])

Entsprechendes kann man bei den Drüsen beobachten. Die vordersten Drüsen, die Speicheldrüsen, stehen völlig unter der Herrschaft des Zentralnervensystems; ja wir werden sehen, daß das Großhirn, die Psyche, auf sie den entscheidendsten Einfluß ausübt. Der Magen kann sowohl auf nervösem Wege in Bewegung gesetzt werden, und dieser Reflex muß ebenfalls das Gehirn passieren, als auch auf dem Blutwege. Beim Pankreas überwiegt der letztere Modus und seine nervöse Innervation ist von höheren Hirnteilen ebenso unabhängig wie die der Leber und der Drüsen des Darmes.

Beim Schlucken sehen wir also, wie das Hinabgespritztwerden und der Beginn der Peristaltik vom verlängerten Mark abhängen, wie sich aber im unteren Teil der Speiseröhre diesem zentralen Reflexe lokale Reflexe beimengen. Bis in den Brustteil der Speiseröhre kann nur durch mechanischen Reiz der Schluckstellen geschluckt werden, im untersten Teil des Ösophagus gibt es auch eine lokale Peristaltik auf Berührung der Schleimhaut, und die Öffnung und Schließung der Kardia, des Mageneinganges, hängt überwiegend von lokalen Reflexen ab.

Der Ösophagus mündet schräg in den Magen ein, und schon dadurch kommt eine mechanische Ventilwirkung zustande, die gerade bei hohem Druck und starker Füllung des Magens das Zurücksteigen von Speisen, Flüssigkeiten und Gasen erschwert.[4]) Hauptsächlich aber wird dieser Verschluß von Muskelzügen des Fundus bewirkt, die den Mageneingang um-

---

[1]) R. Magnus, Münchener med. Wochenschr., 1907; Pflügers Archiv, **115**, 316 (1906). — [2]) T. R. Elliot, Journ. of Physiology, **31**, 157 (1904). — [3]) Vgl. die folgenden Vorlesungen. — [4]) W. His, Arch. f. Anat. (u. Physiol.), 1903, S. 345; C. Hasse u. F. Strecker, Anat. Anzeiger, **25**, 541 (1904).

greifen.[1]) Zwischen ihnen ist hier bereits der Auerbachsche Plexus entwickelt. Außerdem aber hat v. Openchowski[2]) an der Kardia direkt unter der Serosa Ganglienhaufen entdeckt, die er für das Reflex- und Tonuszentrum dieser Sphinktermuskeln hält. Jedenfalls hat der Sphinkter seinen eigenen, vom Zentralnervensystem nicht notwendig abhängigen Tonus. Bei leerem Magen ist die Kardia locker geschlossen, bei gefülltem Magen stellt sie einen ziemlich festen Verschluß zwischen ihm und dem Ösophagus her. Auf einen schwachen, die untere Ösophagusschleimhaut treffenden Reiz öffnet sich die Kardia und läßt verschluckte Bissen und Flüssigkeiten in den Magen gelangen. Doch muß der Reiz eine gewisse Stärke haben, schwächere Reize bedürfen einer Summierung: bei häufigen kleinen Schlucken öffnet sich die Kardia nur nach jedem 3. bis 4. Schluck. Bissen können bis zu einer Minute vor der Kardia liegen bleiben. Zu starke Reize, sehr kaltes Wasser, Kohlensäure, ätzende Flüssigkeiten bewirken im Gegenteil einen Verschluß der Kardia, der sich erst langsam löst. Darauf beruht es, daß Verätzungen des Ösophagus sehr häufig dicht über der Kardia sitzen, weil die ätzende Flüssigkeit hier festgehalten wird.[3])

---

[1]) F. Strecker, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1905, S. 273; Kaufmann, Zeitschr. f. Heilkunde, Juli 1907. — [2]) T. v. Openchowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1889, S. 549. — [3]) Wegen der speziellen Reflexe der Kardia siehe J. v. Mikulicz, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, **12**, 569 (1903); T. v. Openchowski, l. c.; S. J. Meltzer u. J. Auer, Zentralbl. f. Physiologie, **20**, 455 (1906).

2. Vorlesung.

Die Bewegungen des Magens.

Meine Herren! Die Bewegungen des Magens hat man bei Hunden und Katzen in der verschiedensten Weise studiert. Hofmeister und Schütz[1]) beobachteten die Bewegungen des herausgenommenen, in einer feuchten Kammer liegenden Magens, v. Openchowski[2]) die Magenbewegungen bei eröffneter Bauchhöhle, Auer[3]) bei Kaninchen durch die Haut durch, ohne die Bauchwand zu durchschneiden. Ellenberger[4]) und seine Schüler[5]) töteten Pferde und andere Haussäugetiere in verschiedenen Stadien der Verdauung und untersuchten Form und Inhalt des Magens. Grützner[6]) und Tobler[7]) wendeten dasselbe Verfahren auch bei kleinen Tieren an, Ratten, Fröschen, Kaninchen, Hunden und Katzen, nur ließen sie die Mägen, um Verschiebungen des Inhaltes zu vermeiden, sofort nach dem Tode gefrieren. Wenn man verschieden gefärbtes Futter anwendet, erhält man so sehr lehrreiche Bilder. Tappeiner[8]) beobachtete den Magen von einer Fistel im Pylorusteil. Die entscheidenden Aufklärungen haben die Methode von Cannon[9]), der Katzen mit wismuthaltiger Nahrung fütterte und die Bewegungen am Röntgenschirm beobachtete, und die Untersuchungen an hohen Duodenalfisteln gebracht, mit denen Hirsch[10]), v. Mering[11]) und Moritz[12]) und

---

[1]) F. Hofmeister und J. Schütz, Arch. f. experim. Path. u. Pharm., **20**, 1 (1885). — [2]) T. v. Openchowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1889, 549 u. 552. — [3]) J. Auer, Proc. Soc. exper. Biol. et Medic., IV, 8 (1906). — [4]) Ellenberger, Pflügers Archiv, **114**, 93 (1906). Daselbst sind die früheren Arbeiten des Autors zitiert. — [5]) A. Scheunert, ibidem, **114**, 64 (1906). — [6]) P. Grützner, ibidem, **106**, 463 (1905). — [7]) L. Tobler, Naturforscherversammlung, Sektion f. Kinderheilkunde, 1906. — [8]) H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biologie, **16**, 497 (1880). — [9]) W. B. Cannon, Americ. Journ. of Physiol., **1**, 359 (1898); **12**, 387 (1904); 55. Session of the Americ. Medical Assoc. January 1905; The Medical News, May 1905; W. B. Cannon und J. B. Blake, Gastroenterostomy, 1905 (Sep.-Abdr.). — [10]) A. Hirsch, Zentralbl. f. klin. Med., 1892, S. 993; 1893, S. 73, 377, 601; Zentralbl. f. innere Med., **22**, 33 (1901). — [11]) J. v. Mering (mit Aldehoff u. Happel), 12. Kongr. f. innere Med., 1893, S. 471; J. v. Mering, Therapeut. Monatshefte, **7**, 201 (1893). — [12]) F. Moritz, Zeitschr. f. Biologie, **42**, 565 (1901); Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. und der Naturforschervers. 1893; Münchener med. Wochenschr., 1895, S. 49 u. 1143, 1898, II, S. 1521.

später mit verbesserter Methodik Pawlow[1]), Tobler[2]) und Cohnheim[3]) arbeiteten. Alle diese Untersuchungen haben durchaus übereinstimmende Ergebnisse gehabt, die für den menschlichen Magen durch die Beobachtungen von Moritz[4]), durch das, was sich bei den Magenausspülungen zeigt und durch Röntgenuntersuchung nach Aufnahme von Wismut[5]) völlig bestätigt wurden.

Das Fassungsvermögen des menschlichen Magens beträgt 1 *l* und mehr. Das Volumen der sog. „Probemahlzeit", die auch „schwachen" Mägen zugemutet werden kann und die verzehrt wird, ehe eine wesentliche Abfuhr durch den Pylorus erfolgt, ist 900 cm^3; die meisten gesunden Menschen können auf einmal mehr essen. Flüssigkeiten verlassen allerdings rasch den Pylorus, so daß Trinken nicht zur Maßbestimmung dienen kann.

Der Magen besteht anatomisch[6]) und funktionell aus zwei Teilen, dem links gelegenen Fundusteil oder Hauptmagen mit der Kardia, der Mündung des Ösophagus, und aus dem rechts gelegenen Antrum pylori. Der Hauptmagen ist ein Vorratsraum, in dem die Speisen lange liegen bleiben, und der es ermöglicht, auf einmal größere Speisemengen zu sich zu nehmen, die erst allmählich im Laufe der nächsten Stunden verdaut und aufgesaugt werden. Seine Muskulatur, Rings-, Längsmuskulatur und schräg verlaufende Fasern, ist relativ schwach, sie führt keine peristaltischen Bewegungen aus, sondern zeigt immer einen der jeweiligen Füllung angepaßten, gleichmäßigen Tonus. Ist kein Mageninhalt vorhanden, im Hungerzustande, ist er wurstförmig kontrahiert, so daß die Wände sich berühren. Bei der Nahrungsaufnahme vergrößert er sich, unter Umständen sehr bedeutend, aber für jeden Dehnungszustand gewinnt die Muskulatur eine neue Ruhelage und übt jedesmal einen durchaus gleichmäßigen, sehr geringen Druck von nur 6—8 *cm* Wasser aus.

Ganz anders das Antrum pylori. Die Lage des Magens ist so, daß beim Hunde bei allen gewöhnlichen Körperstellungen der Magenausgang den

[1]) J. P. Pawlow, Ergebnisse der Physiologie, 1902, Biochemie, S. 277; A. Serdjukow, Diss., St. Petersburg 1899; S. Lintwarew, Diss., St. Petersburg 1901; beide zitiert O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1902, II, S. 2173; W. N. Boldireff, Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg, **11**, 1 (1904). — [2]) L. Tobler, Zeitschrift f. physiol. Chemie, **45**, 185 (1905); Naturforscherversammlung 1906 und 1907. — [3]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581. — [4]) F. Moritz, Zeitschr. f. Biologie, **32**, 313 (1895); vgl. auch G. Kelling, ibidem, **44**, 161 (1903) und P. Schlippe, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **76**, 450 (1903), die Moritz' Beobachtungen über den im Hauptmagen herrschenden Druck bestätigen. — [5]) G. Holzknecht, Mitteil. a. d. Laborat. f. radiologische Diagnostik u. Therapie in Wien, 1906, Bd. 1, S. 1. Daselbst auch Literatur. — [6]) Betr. der Anatomie vgl. W. His, Arch. f. Anat. (u. Physiol.), 1903, S. 345 u. Hasse u. F. Strecker, Anat. Anzeiger, **25**, 541 (1904); Kaufmann, Zeitschr. f. Heilkunde, 1907.

höchsten Punkt bildet. Der Magen kann sich daher nie etwa von selbst nach dem Darm hin entleeren, sondern immer nur durch aktives Eingreifen seiner Muskeln. Beim Menschen ist Holzknecht im Gegensatze dazu der Meinung, der Pylorus liege tiefer als der Mageninhalt. Doch ist das auch auf den meisten radiographischen Bildern durchaus nicht die Regel. Schon das Antrum pylori ist bei jeder stärkeren Füllung nach aufwärts gerichtet, der schwer sichtbare Pylorus liegt noch höher, und auch beim Menschen scheint es mir sicher zu sein, daß der Mageninhalt nicht der Schwere folgend ins Duodenum übertritt, sondern geschoben von der Muskulatur des Magens. Der Motor für die Fortbewegung des Mageninhaltes ist das Antrum pylori. Es hat eine kräftige Muskulatur, die sich an seinem Ausgange zu einem starken Ring um den Pylorus verdickt. Seine Bewegung besteht in peristaltischen Wellen, die an der Grenze beider Magenhälften beginnen und nach dem Pylorus hinlaufen. Diese Wellen laufen außerordentlich regelmäßig. Sie beginnen sofort oder einige Minuten nach einer Nahrungsaufnahme und dauern mit maschinenartiger Gleichmäßigkeit, ohne Stärke und Tempo zu ändern, stundenlang fort.

Dabei ist die Peristaltik so kräftig, daß bedeutende Druckwerte erzielt werden, daß der Mageninhalt weit ins Duodenum hereingespritzt wird, und daß das Antrum pylori tiefe Einschnürungen erfährt. Ja, die erste seiner Einschnürungen kann zu einer völligen Trennung zwischen Hauptmagen und Antrum führen — Sphincter antri pylori oder Querband.[1])

Der gleichmäßige schwache Druck der Fundusmuskulatur, die Peristaltik des Antrum pylori und die gleichzeitige Sekretion des eiweißlösenden Magensaftes schaffen zusammen die Funktion des Magens. Verschluckte Flüssigkeiten verlassen ihn rasch; verschluckte Speisen dagegen bleiben zunächst ganz ruhig im Hauptmagen liegen. Da der Hauptmagen gar keine Bewegungen macht, werden sie, wie Ellenberger und Grützner gezeigt haben, auch nicht gemischt, sondern schichten sich in der Reihenfolge, wie sie verschluckt sind, auf- und ineinander. Breiige, stark eingespeichelte Substanzen legen sich der Magenwand an, die später durch die Kardia herabkommenden Portionen schieben sich zunächst ins Innere, so daß sehr zierliche Bilder entstehen können. Milch[2]), die ja im Magen gerinnt, verwandelt sich dadurch in einen weichen Klumpen; kommt eine neue Portion Milch hinzu, so umfließt sie die ältere Portion, gerinnt dann ihrerseits auch, und so liegt hier die zuerst aufgenommene Portion zu innerst. Fleisch und andere weniger gekaute Nahrungsmittel legen sich nebeneinander. Von außen her kommt nun der Magensaft an diesen Klumpen heran, Eiweiß-

---

[1]) W. Boldireff, Zentralbl. f. Physiol., 18, 457 (1904); Kaufmann, l. c. — [2]) L. Tobler, Naturforscherversammlung 1906.

körper werden verdaut, Kohlehydrate gelöst, Fette schmelzen, der ganze Klumpen beginnt sich vom Rande her zu verflüssigen, und in dem Maße, wie dies geschieht, preßt der Hauptmagen mit schwachem, aber kontinuierlichem Drucke Gelöstes und Magensaft ins Antrum pylori zur Durchknetung und Weiterbeförderung in den Darm. So geschieht es, daß immer nur ein kleiner Teil des Mageninhaltes gleichzeitig unter die verdauende Wirkung des Magensaftes gerät. Das Innere des Speisebreies, der im Hauptmagen liegt, kommt zunächst gar nicht mit Salzsäure und Pepsin in Berührung, stundenlang kann nach reichlicher Mahlzeit im Mageninnern neutrale oder alkalische Reaktion herrschen. Was aber verdaut ist, das wird fortgeschafft. So stellt der Magen ein vortreffliches Sortierwerk dar, das durch rein mechanische Mittel eine elektive Abfuhr ermöglicht. Dieser Mechanismus verschafft dem Magen „une véritable intuition chimique". [1])

Vom Beginn bis zum Ende der Entleerung erreicht die Nahrung weitgehend verdaut den Darm, und dabei ist während dieser ganzen Zeit das im Magen Zurückbleibende noch gar nicht angegriffen oder noch auf den ersten Stufen der Verdauung.

Zur Vollkommenheit gelangt das Sortierwerk durch die Pylorusreflexe. Die peristaltischen Bewegungen des Antrum pylori beginnen, sobald sich der Magen füllt, und dauern, wie beschrieben, gleichmäßig fort, bis er sich ganz entleert hat. Ob sie aber Mageninhalt in den Darm befördern können, das hängt von dem Verhalten des Sphincter pylori ab. An sich eröffnet jede Welle den Pylorus: läßt man einen Hund mit einer unmittelbar hinter dem Pylorus gelegenen Duodenalfistel Wasser saufen, so entleert sich aus der Fistel Guß auf Guß in demselben Tempo, in dem der Hund säuft; Moritz vergleicht ihn mit Münchhausens bekanntem Pferd. Jeder Welle des Antrum pylori entspricht ein Guß. Aber auf bestimmte Reize hin kann sich der Sphincter pylori auch schließen, und dann wird durch die Bewegungen des Antrum der Mageninhalt gegen eine verschlossene Pforte geworfen, nicht entleert, sondern durchgeknetet und gemischt. Dieser Schluß wird teils durch Reflexe von der Magen-, hauptsächlich aber von der Darmschleimhaut geregelt.

Der Pylorusreflex, einer der wichtigsten im ganzen Verdauungskanal, wurde 1892 von Hirsch, kurz nachher unabhängig von v. Mering und von Moritz entdeckt. Sie sahen den Pylorus offen bleiben, wenn der Dünndarm leer, sich schließen, wenn er gefüllt war, und v. Mering und Moritz glaubten zunächst an eine Einwirkung des Füllungszustandes des Darmes. Doch zeigten schon Hirsch und dann Pawlow, daß wirksamer als die mechanische Dehnung, die nur ganz kurzen Pylorusschluß hervorruft [2]),

---

[1]) Blondlot, zitiert nach Grützner, l. c. — [2]) L. Tobler, l. c.

bestimmte chemische Reize sind. Der Pylorus schließt sich, wenn Fett oder wenn Säure die Duodenalschleimhaut berührt. Wenn man [1]) bei einem gefütterten Hunde durch eine Duodenalkanüle nach Dastre-Pawlow [2]) in den abführenden Darmschenkel abwechselnd kleine Mengen Salzsäure und Soda einführt, kann man die Güsse aus dem Pylorus nach Belieben aufhören und wieder beginnen lassen. Die vorher mit großer Regelmäßigkeit alle 15—20 Sekunden kommenden Güsse sistierten auf Einspritzung von 10 cm^3 saurem Mageninhalt sofort oder in wenigen Sekunden, um erst nach 3—12 Minuten wieder anzufangen. Führt man Öl ein, so sistieren die Güsse langsamer und nicht so vollständig, aber für eine längere Zeit. Füllt man [3]) durch eine solche Fistel den Darm einmal mit 50 cm^3 Wasser, das andere Mal mit 50 cm^3 Öl und den Magen beide Male mit 200 cm^3 Wasser, so enthält der Magen im ersten Falle nach 30 Minuten 20—30, im zweiten nach einer Stunde noch mindestens 180 cm^3. Ist Wasser im Magen, so beträgt ein Schuß 10 cm^3 und mehr. Enthält der Magen aber feste Speisen, die erst durch den Magensaft verflüssigt werden, so sind die Portionen, die durch eine Welle des Antrum pylori in den Darm gespritzt werden, klein, 0·8 bis 1 cm^3 im Durchschnitt. Diese kleine Menge ruft natürlich nur einen kurzen Pylorusverschluß hervor, und die Wirkung des Pylorusreflexes macht sich so geltend, daß etwa jede zweite Welle den Pylorus verschlossen findet. Man beobachtet an der Duodenalfistel etwa halb so viel Entleerungen, als man in Cannons Versuchen auf dem Röntgenschirm Bewegungen sieht. Immer aber erfolgt die Entleerung des Magens in den Darm in kleinen und kleinsten Schüssen, die mit ziemlicher Kraft durch den Pylorus gespritzt werden.

Neben diesen wichtigsten Chemoreflexen von der Duodenalschleimhaut gibt es noch Reflexe vom Magen her auf den Pylorus. Wie Otto [4]) und Carnot und Chassevant [5]) gefunden haben, verlassen isotonische Lösungen den Magen am schnellsten, reines Wasser, hypo- und hypertonische erregen zeitweiligen Pylorusschluß, verweilen länger im Magen und werden während dieser Zeit dem Blute durch Diffusion und Sekretion [6]) immer ähnlicher, ohne daß dabei übrigens volle Isotonie erreicht zu werden braucht. Entsprechendes fand Müller [7]) für den Einfluß der Temperatur auf die Magenentleerung: Getränke von 38° verlassen den Magen am schnellsten, wärmere und kältere verweilen länger im Magen und werden in der Mundhöhle und während dieses Aufenthaltes im Magen erwärmt bzw. abgekühlt. Im Magen geschah der Ausgleich nur teilweise durch Wärmeleitung, zum

[1]) L. Tobler, l. c. — [2]) J. P. Pawlow, Ergebnisse der Physiologie, 1902, Biochemie, S. 277. — [3]) Pawlow, Referat O. Cohnheim, l. c. — [4]) E. Otto, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **52**, 370 (1905). — [5]) P. Carnot und A. Chassevant, C. r. soc. biol., 58, 183 (zitiert Biochem. Zentralbl., **3**, 613 (1905). — [6]) Vgl. Vorlesung 5. — [7]) Joh. Müller, Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie, 8, H. 11 (zit. Biochem. Zentralbl., **3**, 612 (1905).

Teil durch Sekretion. Ferner schließt sich der Pylorus vor allen gegen ihn andrängenden groben Partikelchen [1]), so daß nur Flüssigkeiten oder dünnbreiige, mit Flüssigkeit durchtränkte, schlüpfrige Massen den Darm erreichen. [2])

Drittens endlich sistiert die Magenentleerung auf schmerzhafte Reize (s. u. S. 26).

Wenn Flüssigkeiten in den gefüllten Fundus gelangen, so tritt noch ein besonderer Mechanismus in Tätigkeit. [3]) Dann bildet sich längs der kleinen Kurvatur eine Rinne, die den Mageneingang mit dem Antrum pylori verbindet, und die sich auch anatomisch nachweisen läßt. [4]) Durch diese Rinne hindurch läuft das Wasser an dem im Magen liegenden Speiseklumpen einfach vorbei, ohne ihn etwa auszuspülen. Anfangs mischt es sich wohl mit dem, was gerade im Antrum pylori ist, nach einigen Schüssen aber kommt, auch wenn der Magen mit Fleisch oder Brot vollgestopft, also in vollster Tätigkeit ist, und der saure Magensaft in Strömen abgesondert wird, fast reines, oft fast neutrales Wasser zum Vorschein. Dabei kann die Flüssigkeit durch ihre Zusammensetzung oder ihre Temperatur selbst Pylorusreflexe hervorrufen, immer aber läuft sie zunächst rein ab, und erst dann beginnt die Entleerung des verdauten Mageninhaltes im alten Tempo. Eine Verdünnung des festen Mageninhaltes durch Getränke gibt es also nicht, und die feine Regelung der Magenentleerung bleibt die gleiche, ob zum Essen getrunken wird oder nicht.

Durch die Pylorusreflexe erhält der Dünndarm nur ausgewählte, sorgfältig vorbereitete Nahrung. Sie schützen ihn vor einer Überschwemmung mit chemisch oder physikalisch differenten Dingen, und von dieser natürlichen Einstellung darf man im Experiment nicht abgehen. Wenn man Tieren statt des in der Nahrung vorhandenen Eiweißes die Verdauungsprodukte gibt, die aus diesem Eiweiß sonst langsam entstehen, Albumosen, Peptone oder die anderen Spaltungsprodukte der Trypsin- und Erepsinverdauung, so laufen diese auf einmal statt allmählich in den Darm, das Tier reagiert mit Verdauungsstörungen. [5]) Aber auch die Magenverdauung kann man nur beurteilen, wenn man den Pylorusreflex berücksichtigt. Aus dem, was man zu irgend einer Zeit im Magen findet, kann man nie auf seine wirkliche Tätigkeit schließen, und auch die früheren Experimentatoren, die an offenen Duodenalfisteln arbeiteten, kürzten die Magenverdauung ab und kamen zu falschen Resultaten. Tobler [6]) ist der erste gewesen, der die

---

[1]) Cannon, l. c. — [2]) Tobler, l. c.; Cohnheim, l. c. — [3]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581. — [4]) R. Kaufmann, Zeitschr. f. Heilkunde, 28, 203 (1907). — [5]) O. Löwi, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak., 48, 303 (1902); N. Zuntz, Ber. d. deutschen pharmaz. Gesellschaft, 1902, 12. Jahrg., S. 363; E. J. Lesser, Zeitschr. f. Biol., 45, 497 (1904); eigene Beobachtungen. — [6]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., 45, 185 (1905); O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581.

Entleerung des Mageninhaltes aus einer hohen Duodenalfistel bei erhaltenem Pylorusreflex beobachtete. Während des Versuches führte er fortwährend in kleinen Portionen die bei früheren Versuchen entleerten Mengen in den abwärts führenden Duodenalschenkel ein, und er konnte so zeigen, wie lange die Magenentleerung wirklich dauert, wie groß die Resorptionsfähigkeit des Magens ist, und wie weit die Pepsinverdauung geht.

Füttert man einen Hund mit fein gehacktem und gewässertem Fleisch, so liegt im Magen während der ganzen Verdauungszeit ein Fleischklumpen, der nur außen locker und schlüpfrig wird und sich allmählich verkleinert. Nur spärliche Flüssigkeit läßt sich mit der Sonde oder aus einer Fistel gewinnen; sie besteht aus den paar Kubikzentimetern des Antrum pylori und aus dem Rande des Fleischklumpens, der sich gerade verflüssigt. Man findet darin ein Gemenge von Acidalbumin, Albumosen und wenig Pepton. Die Hauptmasse des Mageninhaltes ist kaum verändertes, festes Fleisch, das man freilich bei Ausspülungsversuchen mit der Sonde nicht bekommt. Und zur selben Zeit passiert den Pylorus eine hellgelbe, dünne Flüssigkeit, in der nur ganz vereinzelte Bröckchen schwimmen, und in der wenig Acidalbumin, noch weniger Albumosen und hauptsächlich Pepton enthalten ist. Die Entleerung beginnt etwa 10 Minuten nach der Fütterung, alle 15—20 Sekunden kommt ein Guß aus dem Pylorus, der einige Tropfen bis $^3/_4$ *cm*³ beträgt. 100 *g* Fleisch gebrauchen so etwa $2^1/_2$—3 Stunden, um den Magen zu passieren, und ein gewisser Teil des Fleisches wird schon im Magen, vorzugsweise wohl im Antrum pylori, resorbiert. Noch länger zieht sich die Verdauung hin, wenn man dem Hund das Fleisch in groben Stücken gibt, so wie der Hund es normalerweise frißt.[1]) Hier wird außer durch die chemische Wirkung der Säure auch durch den mechanischen Reiz des festen Fleisches der Pylorus geschlossen gehalten, auch bedarf der Magensaft längerer Zeit zur Auflösung, die dafür gründlicher erfolgt. Die Verdauung von 50 *g* Fleisch zieht sich bei einem mittelgroßen Hunde $1^1/_2$—2 Stunden und länger hin. In 5 Minuten werden 19—20 *cm*³ Mageninhalt mit 105 *mg* Stickstoff entleert.[1]) — Bei Fütterung von Brot[1]) kommt es nur zu einer unvollkommenen Verflüssigung im Magen, und es dauert daher 30 Minuten und länger, bis die ersten Portionen den Pylorus passieren; 21 *g* Brot brauchen 2 Stunden, um den Magen eines großen Hundes wieder zu verlassen.

Sauft der Hund Milch[2]), so laufen zu Anfang einige Schüsse Milch unverändert in den Darm, dann aber gerinnt die Milch unter der Einwirkung der allerersten Kubikzentimeter Magensaft; die nur schwach saure, fettfreie Molke gelangt bald in den Darm, und nun bleibt während

[1]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581. — [2]) L. Tobler, l. c.

der ganzen Verdauung im Magen ein weicher, schleimiger Klumpen von Käse liegen, während durch den Pylorus eine fast homogene gelbliche Flüssigkeit fließt, die kein Kasein, kaum noch koagulierbares Eiweiß, sondern meist Pepton enthält. Die Kombination des Fettes der Milch mit der Salzsäure des Magensaftes läßt die Magenverdauung hier besonders lange dauern. Es vergingen bis zur völligen Entleerung des Magens bei einer fettreichen Milch 6—7 Stunden.

Bei diesen Beobachtungen an der Duodenalfistel wird uns die Tätigkeit des Magens am deutlichsten demonstriert, aber die Wismutversuche Cannons an Katzen stimmen durchaus damit überein, und vor allem hat auch der Mensch dieselben Pylorusreflexe. Die Verlangsamung der Magenentleerung durch Salzsäure hat Bender[1]) beobachtet, die gleiche Wirkung des Fettes Moritz, und sie ist klinisch lange bekannt. Vor allem haben schon früher Penzoldt[2]) und seine Schüler ein reiches Material dafür beigebracht, wie lange die einzelnen Speisen im Magen verweilen, und es zeigt sich volle Übereinstimmung mit den Verhältnissen am Hunde. Stärkereiche und eiweißarme Speisen, Gebäcke, viele Gemüse, die nur wenig Magensaft sezerniern lassen, verlassen den Magen rasch, länger bleibt Fleisch liegen, auf das sich ja reichlich Magensaft ergießt, am längsten Fett und besonders Gemenge von Eiweiß und Fett. Hier kommt die später zu erwähnende Verzögerung der Magensaftsekretion durch das Fett hinzu; dadurch zieht sich die Säurebildung im Magen auf eine längere Zeit hin, auch geht die Pepsinverdauung langsamer vor sich, die Verflüssigung erfolgt spät und damit ist ein neues Moment gegeben, das den Pylorus sich schließen läßt. Aus demselben Grunde, weil die Lösung im Magen erschwert ist, verlassen die hochschmelzbaren, im Magen nicht emulgierbaren Fette, Hammel- und Schweinefett, den Magen am langsamsten.

Endlich zeigt bei den Fetten der Pylorus noch eine besondere Komplikation, die erst vor kurzem Pawlow und Boldireff[3]) entdeckt haben. Wenn sie nämlich durch eine Magen- oder Duodenalfistel Öl in den Darm einführten, so sahen sie den Pylorus sich in umgekehrter Richtung öffnen; Öl, Galle, Pankreas- und Darmsaft liefen in den Magen. Allerdings ist es nicht sicher, wieweit das bei der normalen Verdauung der Fall ist, auch verhalten sich andere Fette, Milch, Butter, Speck, Eier, meist anders. Die Verhältnisse sind noch nicht aufgeklärt, und nur das eine ergibt sich aus diesen und älteren[4]) physiologischen Experimenten, wie aus immer wieder-

---

[1]) F. Bender, Diss. Erlangen. Malys J.-B., **30**, 410 (1900) — [2]) F. Penzoldt, Deutsches Arch. f. klin. Med., **51**, 535 (1893); **53**, 209 (1894). — [3]) W. Boldireff, Zentralblatt f. Physiol., **18**, 457 (1904). — [4]) Zawilski, Arbeiten a. d. physiol. Institut Leipzig, **11**, 149 (1876). — O. Frank, Archiv f. (Anat. u.) Physiol., 1892, 497; 1894, 297; Zeitschr. f. Biol., **36**, 568 (1898).

holter klinischer Erfahrung, daß alles Fett im ganzen Verdauungsapparat sehr langsam transportiert wird, daß die Fettverdauung am längsten Zeit beansprucht.

Ich werde bei Gelegenheit der Magensaftsekretion auf den genau geregelten Zusammenhang zwischen Sekretion und Entleerung zu sprechen kommen, und ich werde dann beschreiben, was man nach der Aufnahme bestimmter Mahlzeiten im Magen findet. Jetzt, meine Herren, will ich Sie nur noch auf die enorme, gar nicht hoch genug zu veranschlagende Bedeutung des Pylorusreflexes für die menschliche Ernährung und die praktische Medizin hinweisen.

Zunächst, was Moritz[1]) zuerst betont hat, in bezug auf die Wirkung von Arzneien und Giften. Dieselben Stoffe, die, auf leeren Magen genommen, schnell und in hoher Konzentration den Darm erreichen, brauchen, wenn sie in den vollen Magen gelangen, stundenlang, um intensiv verdünnt aufgesaugt zu werden. Die besondere Gefährlichkeit des Frühschoppens gegenüber dem Alkoholgenuß nach dem Essen, die man oft auf den Pylorusreflex zurückgeführt hat, müssen wir anders erklären, seit wir das rasche Durchlaufen von Flüssigkeit durch den Magen kennen; aber die Regeln für die Medikation der Nervina einerseits, der Eisen- und Arsenpräparate andrerseits beruhen auf dem Pylorusreflexe.

Viel wichtiger ist, daß der klinische Begriff der Schwer- und Leichtverdaulichkeit, wie ebenfalls Moritz ausführt, durchaus zusammenfällt mit dem langen und kurzen Verweilen der Speisen im Magen.

Die Größe der Verdauungsarbeit für die einzelnen Nahrungsmittel können wir physiologisch schwer schätzen, da erst die allerersten Anfänge für ihre Messung[2]) vorliegen, auch unser Gefühl und die klinische Erfahrung geben uns keinen Anhalt. Aber der Magen steht, wie wir gleich sehen werden und wie es uns die Physiologie der Magensaftsekretion noch deutlicher vor Augen führt, in engem Zusammenhange mit dem Großhirn, und umgekehrt haben wir Menschen von den Vorgängen im Magen, seiner größeren oder geringeren Ausdehnung wenigstens noch eine gewisse Empfindung, die uns für die Vorgänge in dem viel wichtigeren Dünndarm absolut fehlt. So weiß denn der Patient recht genau, wenn ihm etwas „schwer im Magen liegt", oder wenn abnorme Gärungen ihm Sodbrennen verursachen, während er Störungen im Dünndarm erst an ihren Folgen merkt. Die Kunst der Ärzte hat sich immer bemüht, den „Magen zu schonen", Kranken und Schwächlichen fein zerkleinerte, fettarme etc. Nahrung zu geben. Daß fein zerkleinerte, gut gekaute Speisen von dem Magensaft leichter durchdrungen und verflüssigt würden, als grobe

[1]) F. Moritz, Münchener med. Wochenschr., 1898, II, 1521. — [2]) O. Cohnheim, Archiv f. Hygiene, 57, 401 (1906). Vgl. auch Vorlesung 21.

Stücke, das war von vornherein klar, und es ist von Lehmann[1]) und Fermi[2]) auch experimentell bewiesen worden. Gutes Kauen macht, wie schon jedem Kinde beigebracht wird, die Speisen leichter verdaulich, ja neuerdings ist sogar behauptet worden, gut durchgekaute Speisen würden vom Körper besser ausgenutzt. Diese letztere Behauptung widerspricht allem, was von der Physiologie der Verdauung bekannt war, und ist denn auch rasch und gründlich widerlegt worden.[3])

Aber der ganze Gedankengang von der Schonung der Verdauungsorgane durch feine Zerkleinerung der Nahrung gibt Anlaß zu Bedenken, weil er immer nur auf den Magen zielt. Ich[4]) habe an einen großen Hund mit einer Duodenalfistel zweimal je 50 *g* Fleisch mit 1·9 *g* Stickstoff verfüttert, das eine Mal feingehackt, das andere Mal in Würfeln von 1—2 *cm* Durchmesser. Die Dauer der Magenverdauung betrug

bei feingehacktem Fleisch . . . 1 Stunde 35 Minuten
„ groben Fleischstücken . . . 2 Stunden 31 Minuten.

Bei dem feingehackten Fleisch erschienen 1·95 *g* Stickstoff im Darm, also infolge der Sekretion der Verdauungssäfte mehr als im Fleisch enthalten war, bei dem in Würfeln zerschnittenen Fleisch 1·585 *g*, so daß mindestens 17% des Stickstoffs, tatsächlich mehr, schon im Magen zur Aufsaugung kamen. Und von dem, was aus der Fistel aufgefangen wurde, waren bei dem feingehackten Fleisch 59% peptonisiert, 41% noch ungelöstes Eiweiß, bei den unzerkleinerten Brocken 92% gelöst und nur 8% noch fest. Ganz genau sind die Zahlen nicht, da sich in dem gelösten wie in dem ungelösten Teil des Stickstoffs neben dem Eiweiß noch gewisse, nicht abzuschätzende Mengen aus den Verdauungssekreten befinden. Aber der gewaltige Unterschied ist deutlich. Gab man dem Hunde das „leichter verdauliche", feinzerteilte Fleisch, so mußte im Dünndarm noch eine Eiweißmenge, die 0·8 *g* Stickstoff entsprach, peptonisiert werden, bei dem grobzerschnittenem nur mehr 0·126 *g*, noch nicht der sechste Teil! Sie sehen, daß hier der Pylorusreflex einen Gegensatz schafft zwischen der Arbeit des Magens und der des Darmes, einen Gegensatz, den man mehr als bisher therapeutisch verwerten sollte. Daß chronisch Verdauungskranken eine allzu leicht verdauliche Kost auf die Dauer oft schlecht bekommt, das hat ja auch die klinische Erfahrung gelehrt. Jedenfalls sollte man bei Kostvorschriften neben dem Magen auch an den Dünndarm denken, der doch das eigentliche Zentrum der Verdauung ist, und der ja gerade mittelst des Pylorusreflexes den Magen eventuell schwer in Mitleidenschaft ziehen kann.

---

[1]) K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg., 43, 123 (zitiert Malys J.-B., **32**, 400 (1902). — [2]) Cl. Fermi, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1901, Suppl. S. 98. — [3]) R. H. Chittenden, Physiological Economy in Nutrition. New-York, Stokes, 1905. — [4]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581.

Wenn die Verdauung, die Fortbewegung des Nahrungsbreies oder die Resorption im Dünndarm gestört ist, kann der Pylorus zu lange geschlossen bleiben, und in dem an sich durchaus gesunden Magen kann es zu einer Stauung und dadurch bedingten Zersetzungen oder zu übermäßig lang hingezogener Sekretion kommen. An einem Hunde mit einer Duodenalfistel habe ich durch Einlaufenlassen von 2%iger Kochsalzlösung ins Duodenum eine ganz vorübergehende, das Befinden des Tieres kaum beeinträchtigende „Reizung“ des Darmes mit diarrhoischem Stuhl hervorgerufen: sofort verlängerte sich die Dauer der Verdauung von 50 *g* Fleisch von 2 auf 4 Stunden. Aber auch das Umgekehrte konnte ich beobachten; ein solcher Hund befand sich in der Genesung von einem Magenkatarrh, sein Appetit war schon gut, doch er sezernierte noch keinen Magensaft. Die Folge war, daß verfüttertes Fleisch in kurzer Zeit — infolge Fehlens der Salzsäure wurde der Pylorusreflex nicht ausgelöst — ganz unverdaut den Pylorus passierte. In diesem Falle vermochte das gesunde Pankreas durch reichliche Mehrsekretion den Fehler auszugleichen, aber es kann auch einmal der Magen dadurch, daß er zu wenig Sekret absondert, den gesunden Dünndarm mit halb verdautem Material überschwemmen und sekundär erkranken lassen. Auf dem Spiel der Pylorusreflexe beruht zum großen Teil die gesunde Koordination der Verdauung. Durch sie kann aber auch der eine erkrankende Teil den anderen in Mitleidenschaft ziehen.

Die bisherige Schilderung der Bewegungen des Antrum pylori und des Pylorus beziehen sich auf den gefüllten Magen. Ist kein Speisebrei und keine Flüssigkeit im Magen, so liegen die Wände aneinander und die Muskeln sind bewegungslos. Aber nicht immer. Es existiert vielmehr eine eigentümliche periodische Tätigkeit des leeren Verdauungstraktes, die Pawlow und Boldireff[1]) entdeckt haben, und an der sich das Antrum pylori beteiligt. Im nüchternen Zustande gerät alle $1^1/_2$—$2^1/_2$ Stunden ein großer Teil des Verdauungstraktes für 10—20 Minuten in Tätigkeit, das Antrum pylori führt Kontraktionen aus, der Dünndarm macht lebhafte Bewegungen, die sich in Gurren und Kollern äußern, Pankreas, Leber und Dünndarm sezernieren konzentrierte Sekrete, der Magen etwas alkalischen Schleim. Die Tätigkeit hört sofort auf, wenn Säure in den Magen oder Darm kommt, also bei jeder Nahrungsaufnahme; bei prolongiertem, mehrere Tage währendem Hunger besteht die periodische Tätigkeit fort, doch verlängern sich die Perioden der Ruhe. Bei jeder Aktivitätsperiode sammeln sich bei einem Hunde etwa 30 cm^3 Galle, Pankreassaft und Darmsaft im Duodenum und — da der Pylorus offen steht — im Magen an,

[1]) W. N. Boldireff, Arch. des Sciences Biologiques de St. Pétersbourg, **11**, 1 (1905). — Kürzer im Zentralbl. f. Physiol., **18**, 489 (1904).

die Säfte sind arm an Salz und Alkali, dagegen sehr reich an organischen Substanzen und an Fermenten. Die häufig beobachtete Flüssigkeit im nüchternen Magen ist derartiges Sekret und nicht Magensaft. Die Bewegungen des Magens können mitunter sehr heftig und von Aufstoßen begleitet sein. — Beim Menschen liegen bisher keine Untersuchungen vor, doch hat schon vor Jahren Busch[1]) bei einer Patientin mit Duodenalfistel Beobachtungen gemacht, die auf ein entsprechendes Verhalten schließen lassen. — Die Bedeutung der periodischen Leertätigkeit ist unklar; die Entdecker suchen sie darin, daß die Verdauungsorgane Fermente produzieren, die für den Stoffwechsel des Gesamtorganismus erforderlich sind. Die periodische Tätigkeit kann ein Mittel sein, Pankreas- und Darmsaft ohne erheblichere Eingriffe rein zu gewinnen.

Außer zu diesen normalen Bewegungen wird die Peristaltik des Antrum pylori noch zu einer Tätigkeit anderer Art benutzt, dem Erbrechen, das ja kein normaler Vorgang ist, für das aber doch ein eigener Reflexmechanismus existiert. Nachdem schon Magendie[2]) die Bedeutung der Kardiaeröffnung und der Bauchpresse erkannt hatte, wurde der Brechakt von v. Openchowski[3]) aufgeklärt und dessen Angaben von Cannon[4]) an seinen Wismutkatzen bestätigt. Der Beginn des Erbrechens ist ein starker Tonusfall der Fundusmuskulatur, so daß die Kardia sich öffnet und das vordere Drittel des Magens ganz weit und schlaff wird. Dabei laufen über den schlaffen Fundus im Gegensatz zu seinem sonstigen Verhalten peristaltische Wellen nach dem Antrum pylori hin, und das Antrum zeigt seine gewöhnlichen peristaltischen Wellen, die aber nun ganz anders wirken. Man erkennt dabei die Bedeutung der tonischen Funduskontraktion für die normale Motilität des Magens. Fällt dieser Rückhalt beim Brechen fort, so drückt die starke Muskulatur des Antrum pylori den Mageninhalt nach der entgegengesetzten Seite, bis der ganze Magen die Gestalt einer Birne angenommen hat, die mit dem dicken Ende nach links und oben gerichtet ist. Schließlich befördern Antrummuskeln und Bauchpresse zusammen den Mageninhalt nach oben. Gleichzeitig wird der Mund geöffnet, Nase und Kehlkopfeingang werden wie beim Schlucken abgeschlossen, Kopf- und Halsmuskeln führen bestimmte „Würgbewegungen“ aus. Der ganze Brechakt ist im Zentrum präformiert: wenn ösophagotomierte Hunde erbrechen, führt der Kopf die Brechbewegungen aus, obwohl das Erbrochene zur Halsöffnung herauskommt. Das Brechzentrum liegt in der Medulla oblongata; Erbrechen kann durch direkte Giftwir-

---

[1]) W. Busch, Virchows Archiv, **14**, 140 (1858). — [2]) Zitiert nach den folgenden sowie S. Mayer in Hermanns Handbuch der Physiol., Bd. V, 2, S. 434. — [3]) v. Openchowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1889, S. 552. — [4]) W. B. Cannon, Amer. Journ. of Physiol., 1898, **1**, 359.

kungen auf das Zentrum, außerdem vom Magen selbst aus und endlich auf noch unbekannte Weise durch die verschiedensten starken sensiblen Reize, Erkrankungen des Gleichgewichtsapparates im Schädel, Schwankungen eines Schiffes, Rütteln von Wagen usw. hervorgerufen werden.

Von besonderem Interesse ist die Wirkung einiger Gifte auf den Bewegungsapparat des Magens, vor allem des Morphins. Das Morphium bzw. das Opium, das ja zum größten Teile aus Morphium besteht, ist ja ein alterprobtes Stopfmittel. Als nun Magnus [1]) an eine pharmakologische Analyse dieser Stopfwirkung ging, vermißte er den erwarteten Einfluß auf die Bewegungen des Darmes so gut wie ganz, fand dagegen, daß Morphium einen stundenlang dauernden, krampfhaften Verschluß des Pylorus bewirkt; der Speisebrei wird also nicht erst im Darm, sondern schon im Magen zurückgehalten. Da man bei physiologischen Experimenten die Versuchstiere häufig mit Morphium narkotisiert, muß man diese Wirkung gut kennen. Auch die anderen gebräuchlichen Narkotika wirken auf die Bewegungen des Magens oft störend ein, Äther hebt sie vorübergehend völlig auf, aber nicht etwa durch Vergiftung der Bewegungszentren, sondern durch reflektorische Hemmung von den durch die eingeatmeten Ätherdämpfe gereizten Endigungen des Trigeminus aus. [2]) Die nach Narkosen an Menschen gelegentlich auftretende Magenblähung scheint im wesentlichen ein krampfhafter Verschluß der beiden Öffnungen des Magens mit gleichzeitiger Erschlaffung der Fundusmuskeln zu sein. [3]) Nach Morphiumvergiftung kann man bei Katzen vorübergehend ganz ähnliches sehen.

Von der Innervation der Magenbewegungen gilt das in der 1. Vorlesung Gesagte. Die autonomen Zentren sind 1. der Auerbachsche Plexus, der im ganzen Magen zwischen den Muskelschichten liegt, und 2. besondere Ganglienhaufen am Pylorus, die v. Openchowski [4]) unter der Serosa fand. Beseitigt man die von außen kommende Innervation, den Vagus [5, 6]) und den Sympathikus [5, 7]), so treten anfangs sehr schwere Störungen auf, die indessen nicht genauer analysiert sind. Im Laufe der Zeit scheinen sie sich aber fast ganz zurückzubilden [8]); nur besteht nach völliger Ausschaltung der Vagi eine ganz auffallende Vulnerabilität der Tiere gegenüber allen Verdauungsstörungen. [6, 9]) Bemerkenswert ist auch die große Empfind-

[1]) R. Magnus, Pflügers Archiv, **115**, 316 (1906); Münchener med. Wochenschr., 1907. — [2]) J. Auer, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., **4**, 8 (1906). — [3]) W. Braun und H. Seidel, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. und Chir., **17**, 533 (1907). — [4]) T. v. Openchowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1889, S. 549. — [5]) G. Aldehoff und J. v. Mering, Kongr. f. innere Med., 1899, S. 333 (unvollkommene Durchschneidung?). — [6]) P. Katschkowsky, Pflügers Archiv, **84**, 6 (1901). Aus Pawlows Laboratorium. Höchst interessante Literaturübersicht. — [7]) L. Popielski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1903, S. 338. — [8]) W. B. Cannon, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., **4**, 3 (1906). — [9]) L. Krehl, Arch. f (Anat. u.) Physiol., 1892, Suppl. S. 278.

lichkeit der Hunde gegen alle Eingriffe in der Pylorusgegend[1]), die anscheinend nervös bedingt ist.

Am interessantesten aber ist von der äußeren Innervation die reflektorische Hemmung der Peristaltik des Antrum pylori vom Großhirn aus, die Pawlow[2]) und insbesondere Cannon[3]) beobachtet haben. Cannon sah die vorher so regelmäßigen Bewegungen des Antrum pylori jedesmal aufhören, wenn die Katzen, deren Magen er am Röntgenschirm beobachtete, aufgeregt wurden oder sonst in heftige Unlust gerieten. Angst, Wut und Zorn stellen die Peristaltik des Magens — und wie Cannon weiterhin beobachtete, auch des Darmes — still; beruhigte sich das Tier, begann auch die Peristaltik von neuem. Wir werden später sehen, daß zur Sekretion des Magensaftes Appetit erforderlich ist. Hier haben wir den physiologischen Ausdruck für die alte Erfahrung, daß Unlustgefühle die normale Ernährung empfindlich beeinträchtigen, daß richtige psychische Behandlung ebensogut zur Diät gehört, wie das Verschreiben der erforderlichen Eiweißmenge. Wir gewinnen weiterhin ein Verständnis für die von den Psychiatern beobachteten psychogenen Verdauungsstörungen. Kurz, wir sehen den beherrschenden Einfluß des Großhirnes auf einem Gebiete, das ihm völlig entzogen schien.

Besteht doch umgekehrt die Gewißheit, daß alle die Reflexe von der Darmschleimhaut aus — und wir werden deren später noch mehr kennen lernen — ablaufen, ohne daß die sie verursachenden sensiblen Reize mit Empfindung verknüpft sind. Trotzdem daß die Rezeptionsorgane ebenso fein abgestuft sind wie die der Zunge, und trotzdem, wie erwähnt, nervöse Verbindungen mit dem Gehirn vorhanden sind, kommt weder die gewöhnliche Erregung durch die ädaquaten Reize, noch irgendwelche abnorme Reizung uns zum Bewußtsein. Zerrung am Mesenterium ist schmerzhaft, die Verdauungsorgane selbst aber, das lehren die Erfahrungen der Chirurgen bei Operationen mit Lokalanästhesie[4]), sind gegen Drücken, Schneiden, Brennen etc. absolut unempfindlich. Mit sensiblen Nerven und Endorganen ist der ganze Verdauungstrakt versehen, aber nur in seinem Anfange bewirkt deren Erregung außer den Reflexen gleichzeitig Empfindung. Im Moment des Verschluckens haben wir noch einige ungenau und wechselnd lokalisierte Kälteempfindungen, von allen anderen normalen Vorgängen erfahren wir nichts, von abnormen nur, wenn sie zu einer Zerrung der Serosa führen. Die Existenz dieser zahllosen und lebenswichtigen Rezeptionsorgane ohne Empfindung ist von großem Interesse für die Physiologie des Nervensystems.

---

[1]) Pawlow, Eigene Beobachtungen. — [2]) J. P. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898. — [3]) W. B. Cannon, Amer. Journ. of Physiol., 1, 359, 1898. — [4]) Lennander, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., 10, H. 1 (1902).

3. Vorlesung.

Die Bewegungen des Darmes.

Die Bewegungen des Dünndarmes.

Meine Herren! Der Dünndarm ist ein langgestrecktes Rohr, das beim Menschen etwa 4—5 *m* lang ist und 3 Muskelschichten besitzt. Zu äußerst, direkt unter der Serosa, liegt die Längsmuskulatur, dann folgt nach innen zu die Schicht der Ringmuskeln; zu innerst, direkt unter der Schleimhaut, der inneren Oberfläche des Darmes, liegt die Muscularis mucosae. Zwischen Ring- und Längsmuskulatur liegt der Auerbachsche, in der Submukosa der Meissnersche Nervenplexus, beides autonome Nervenzentren, die aus netzförmig angeordneten Fasern mit zahlreichen Ganglienzellen bestehen.

Die Muscularis mucosae hat ihre besondere Funktion, die Exner[1]) entdeckt hat; sie schützt den Darm vor Verletzungen durch spitze Fremdkörper. Wenn ein spitzer Körper, etwa ein Knochensplitter, eine Nadel oder ähnliches die Darmschleimhaut berührt, so wird diese berührte Stelle lokal anämisch, und es ruft die lokale Berührung an der Reizstelle einen Tonusfall, eine Erschlaffung der Muskeln, an allen benachbarten Punkten eine Tonussteigerung, eine Kontraktion, hervor. Dadurch weicht die Darmwand vor der Spitze aus, hält aber gleichzeitig den Fremdkörper in der Nähe seines spitzen Endes fest, und die von den anderen Muskelschichten ausgeführte Peristaltik dreht ihn dann so herum, daß er mit dem nichtspitzen Ende nach vorn forttransportiert wird. Das Zentrum für diesen Reflex dürfte im Meissnerschen Plexus liegen, da er nach Exner bestehen bleibt, wenn die Serosa und die Muskularis, also auch der Auerbachsche Plexus entfernt werden. Er arbeitet mit solcher Sicherheit, daß Exner seine Hunde Dutzende von Nadeln etc. ohne Schaden verschlucken

---

[1]) A. Exner, Pflügers Archiv, **89**, 253 (1902).

lassen konnte, und man weiß ja auch von Menschen, wie leicht in der Regel die spitzesten Dinge den Darmtraktus passieren.

Anders die beiden anderen Schichten, die gemeinschaftlich arbeitend den Darm verengern und erweitern können und über deren Bewegungen und deren Innervation wir durch die Untersuchungen von Bayliss und Starling[1]), von Magnus[2]) und von Cannon[3]) vorzüglich unterrichtet sind. Bayliss und Starling beobachteten die Bewegung des in situ befindlichen Darmes bei eröffneter Bauchhöhle in einem Bade von körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung, Magnus den aus dem Körper herausgenommenen, in Ringerscher Lösung schwimmenden Darm[4]), Cannon benutzte wieder seine Wismutmethode. Verhältnismäßig viel wissen wir von der Innervation der Darmbewegungen; auch hier wie im ganzen Verdauungskanal sehen wir die Muskulatur unter der Herrschaft eines autonomen Nervensystems stehen. Aber während wir sonst eigentlich nur diese Tatsache kennen, ist es am Dünndarm Magnus gelungen, den Anteil zu ermitteln, der an dem Zustandekommen der Bewegungen dem eigentlichen Nervenplexus und dem peripheren Nervennetz zukommt; das Nervensystem des Darmes ist so vollständig analysiert wie kein Nervensystem in der Wirbeltierreihe. Leider muß ich es mir versagen, auf diese Dinge, die in eine Physiologie des Nervensystems gehören, näher einzugehen, und nur soviel sei gesagt, daß das Zentrum der Darmbewegungen der Auerbachsche Plexus ist, der zwischen Längs- und Ringmuskulatur liegt, und daß auch an den Dünndarm zwei Nervenarten von außen herantreten, sympathische Fasern, die durch den Splanchnikus zum Plexus coeliacus oder solaris verlaufen, und Vagusfasern. Durch elektrische Reizung der letzteren kann man Reizung und Hemmung, vom Splanchnikus dagegen nur Hemmung bestehender Bewegungen bekommen. Doch lehren die Beobachtungen von Magnus über die verschiedene Wirkung der einzelnen Gifte, daß mit den einfachen Begriffen der Hemmung und Erregung durchaus nicht auszukommen ist, daß es sich um viel kompliziertere Dinge handelt, und die Wirkung der Außennerven ist noch nicht analysiert. Nur ist der Dünndarm im ganzen viel unabhängiger von der äußeren Innervation als der Magen, der Pylorus und auch wieder der Dickdarm. Die Reflexhemmung durch Schmerz, Angst und andere Unlustgefühle hat Cannon aber auch am Dünndarm beobachtet.

---

[1]) W. M. Bayliss und E. H. Starling, Journ. of Physiol., **24**, 99, (1899); **26**, 125 (1901). — E. H. Starling, Ergebnisse der Physiologie. I, Biophysik, 1902, S. 455; J. L. Bunch, Journ. of Physiol., **25**, 212 (1900). — [2]) R. Magnus, Pflügers Archiv, **102**, 123 u. 349; **103**, 515 u. 525 (1904); **108**, 1 (1905); **111**, 152; **115**, 316 (1906); Kress, ebenda, **109**, 249 (1905); J. N. Langley und R. Magnus, Journ. of Physiol., **33**, 34 (1905). — [3]) W. B. Cannon, Amer. Journ. of Physiol., **6**, 251 (1902); **12**, 387 (1904). — [4]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie, **38**, 419 (1899).

Der Dünndarm führt zwei verschiedene Bewegungen aus: 1. rhythmische, sogenannte Pendelbewegungen und 2. eigentliche peristaltische Bewegungen.

Die Peristaltik ist nach der Entdeckung von Bayliss und Starling ein komplizierter Reflex, an dem sich hauptsächlich die Ring-, daneben aber synergistisch oder antagonistisch auch die Längsmuskulatur beteiligt. Der Reflex besteht darin, daß „jeder Reiz, der eine bestimmte Stelle der Darmwand trifft, zu einer Bewegungssteigerung bzw. Kontraktion in den magenwärts gelegenen benachbarten Darmpartien führt; gleichzeitig tritt in den afterwärts vom Reizort gelegenen Abschnitten eine Hemmung bzw. eine Erschlaffung ein, und es ist klar, daß auf diese Weise ein Kotballen, von dem ein solcher Reiz ausgeht, afterwärts verschoben wird und nun von seinem neuen Orte den gleichen Vorgang auslösen muß." [1]) Der Reiz ist in der Norm ein mechanischer, die Berührung der Darmschleimhaut mit festen Körpern oder die Dehnung des Darmes durch etwas Festes. Doch löst ihn auch isolierte chemische, mechanische oder elektrische Reizung der Außenfläche des Darmes aus, z. B. sehr gut das Auflegen eines Stückchens Kochsalz auf die Darmoberfläche. Das Zentrum dieses Reflexes liegt in der Darmwand, da er auch noch am isolierten Darme besteht. Der Reflex ist im Zentrum fest vorgebildet, die Peristaltik kann nur vom Magen nach dem After, aber in keinem Stück des Dünndarmes umgekehrt laufen.

Entgegen älteren Angaben haben Starling und Bayliss und Magnus feststellen können, daß ein umgekehrter Lauf des Reflexes, eine Antiperistaltik niemals, ein Erschlaffen des Darmes nach beiden Seiten vom Reizort hin sehr selten vorkommt, und Ellinger und Prutz [2]) haben es deutlich demonstriert, indem sie bei Hunden ein Stück Darm aus der Kontinuität ausschalteten, umdrehten und wieder einheilten. Über ein solches gegengeschaltetes Stück Darm läuft die Peristaltik niemals weg, sondern macht immer an der oberen Nahtstelle Halt. Es kommt an dieser Stelle zu einer Stauung und zu Erweiterung des Darmes, ein Transport fester Bestandteile über sie heraus aber ist unmöglich.

Die zweite Art der Darmbewegung sind die sogenannten Pendelbewegungen oder, wie man besser sagt, Mischbewegungen. Am isolierten Darm sieht man nach Magnus sowohl die Ring- wie die Längsmuskulatur 1. größere unregelmäßige Bewegungen, „Tonusschwankungen", 2. kleinere, außerordentlich regelmäßige Kontraktionen ausführen, deren Größe von dem Füllungsgrade des Darmes und dem Fütterungszustande

---

[1]) R. Magnus, l. c. 102, S. 350. — [2]) W. Prutz und A. Ellinger, Arch. f. klin. Chir., **67**, H. 4 (1902); **72**, H. 2 (1904).

des Tieres beeinflußt sind, während die Frequenz ausschließlich von der Temperatur abhängt. Bei Körpertemperatur erfolgen 10—12 in der Minute, deren jede 5—6 Sekunden dauert. Diese kleinen rhythmischen Kontraktionen sind bei Katzen und Hunden sehr deutlich, bei Kaninchen, abgesehen von der Peristaltik, ausschließlich vorhanden. Auch beim Menschen haben sie nach Beobachtungen Cannons[1]) den gleichen Rhythmus. Ihre Bedeutung besteht darin, daß der Darminhalt durch sie sehr gründlich geknetet und durchgemischt wird, ohne seinen Platz zu verändern. Auf dem Röntgenschirm beobachtete Cannon diese regelmäßigen Kontraktionen als „rhythmic segmentations". Er sah, wie sich an irgend einer Stelle des Dünndarmes eine Chymusmasse stellte und sah dann längere Zeit, $^1/_2$ bis 1 Stunde, hindurch in gleichmäßigem Rhythmus den Strang in kleine Stückchen sich verteilen, die wieder zusammenfließen, in andere Stückchen zerfallen, sich wieder vereinigen, von neuem teilen usw., kurz ein sorgfältiges Durchgeknetetwerden durch abwechselnde Kontraktion und Erschlaffung der beiden Muskelschichten. Im Gegensatz hierzu erstrecken sich die unregelmäßigen Tonusschwankungeen über größere Strecken des Darmes, sie sind es, die man mit bloßem Auge hauptsächlich sieht, wenn man beim lebenden oder frisch getöteten Tier die Bauchhöhle eröffnet und das regellose Winden und Umherkriechen der Darmschlingen beobachtet. Sehr deutlich zeigen sie sich auch, wenn man den isolierten, in Blut oder Ringerscher Lösung schwimmenden Darm etwas prall füllt, so daß die Kontraktionen der Ringmuskulatur erschwert sind. Man sieht dann, wie sich ganze Schlingen in eigentümlich windender Bewegung verkürzen und wieder verlängern, wie sich eine Schlinge eine Zeitlang in bestimmter Richtung feststellt und sich nun oft in sehr regelmäßigem Tempo pendelnd hin- und herbewegt. Diese Bewegungen lassen flüssigen Darminhalt immer hin- und herfluten, ebenso wie die kleinen Kontraktionen mischen sie den Inhalt gründlich durcheinander und bringen ihn mit immer neuen Teilen der Darmwand in Berührung.

Im Gegensatz zu den peristaltischen kennen wir bei den Mischbewegungen den wirksamen Reiz nicht, sie erfolgen „spontan" oder „automatisch", d. h. ohne ersichtliche Ursache immerfort, solange etwas im Darm ist, vielleicht auch bei leerem Darm. Sie sind von größter Bedeutung für die Resorption der Nahrung; Nebennierenextrakt stellt den Darm vorübergehend still[2]) und dadurch wird die Resorption außerordentlich verlangsamt.[3]) Die Mischbewegungen machen den Dünndarm zu dem hervorragenden Resorptionsorgan, das Flüssigkeiten und die löslichen Bestandteile der Nahrung, wie wir später sehen werden, nahezu vollständig aufsaugt. Es

---

[1]) W. B. Cannon, Amer. Journ. of Physiol., **14**, 339 (1905). — [2]) R. Magnus, l. c. 108, S. 48. — [3]) A. Exner, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **50**, 313 (1904).

macht durchaus den Eindruck, als dauerten diese Mischbewegungen infolge unbekannter Reize immer so lange, als überhaupt noch etwas Lösliches an der betreffenden Stelle vorhanden ist. Wird die Nahrung schon im Magen gelöst, so verschwindet sie schneller aus dem Dünndarm; kommt viel Ungelöstes in den Darm, so dauern die Mischbewegungen einfach länger. Wir haben also in ihnen das Hauptwerkzeug zu sehen, mit dem der Organismus Unterschiede und Mängel in einem der vorderen Organe ausgleicht, und unter allen Umständen eine vollständige Resorption der Nahrung herbeiführt, obwohl die Nahrung den Magen bald stark verdaut, bald kaum angegriffen verläßt.

Der leere Darm liegt im wesentlichen still, ob er die größeren Tonusschwankungen und Mischbewegungen in geringem Maße ausführt, ist unsicher. Nur alle $1^1/_2$—$2^1/_2$ Stunden beteiligt sich der Dünndarm durch lebhafte Bewegungen an der periodischen Leertätigkeit des hungernden Verdauungsapparates. [1])

Meine Herren! Von hoher biologischer Bedeutung ist der Unterschied zwischen den spontan auftretenden, d. h. immer vorhandenen Mischbewegungen und der einen besonderen mechanischen Reiz erfordernden, Peristaltik. Sie werden in den späteren Vorlesungen hören, daß die Magenverdauung beim Fleischfresser und nach allem, was wir davon wissen, auch beim Menschen eine sehr weitgehende ist. Fleisch, Milch, viele Fette, Zucker, Käse erreichen den Darm als Flüssigkeit, in der nur wenige kleine, schlüpfrige Partikelchen schwimmen und in der auch durch die Galle nur minimale Niederschläge entstehen (vgl. Vorlesung 6). Eine solche Flüssigkeit macht sehr wenig mechanischen Reiz, der Dünndarm macht nur Pendelbewegungen und der Forttransport ist trotz fortwährender intensiver Darmarbeit ein äußerst langsamer. So ist bei der Katze, dem vollkommensten Fleischfresser, die Peristaltik schwach ausgebildet, so konnten die Hunde von Prutz und Ellinger die Gegenschaltung des Darmes, die ja die Peristaltik aufhebt, bei reiner Fleisch- und Fettnahrung lange überstehen. So kann man bei Hunden auf lange Strecken des Darmes die Ring- und Längsmuskulatur einfach entfernen, ohne die Verdauung der Tiere wesentlich zu stören. [2]) Nur feste Stoffe wirken auch hier deletär. Ja, wenn kein fester Inhalt im Darm Peristaltik hervorruft, ist sogar ein aufwärts gerichteter Transport von Flüssigkeiten und in Flüssigkeiten suspendierten kleinsten festen Teilchen möglich. Grützner [3]) hat bei Hunden und Ratten beobachtet, daß Lykopodium, aber auch Zinnober und Wismut vom Anus her aufwärts wandern. Einzelne kleine Par-

[1]) Vgl. Vorlesung 2, S. 23. — [2]) A. Kreidl (und A. Müller), Pflügers Archiv, **116**, 159 u. 171, (1907). — [3]) P. Grützner, Deutsche med. Wochenschr., 1894, S. 897; 1899, S. 239; Pflügers Archiv, **71**, 492 (1898),

tikelchen können bis in den Magen gelangen; Grützners Befunde sind von Hemmeter[1]) auch am Menschen bestätigt worden.

Ganz anders, wenn statt oder neben den genannten Nahrungsmittel verzehrt werden, die sich in den Verdauungssäften des Magens und Darmes nicht so vollständig lösen. Das können beim Hunde Knochen sein, sonst sind es die aus dem Pflanzenreich stammenden zellulosehaltigen Speisen. Besitzen doch der Mensch und die höheren Tiere kein zelluloselösendes Ferment; wenn Zellulose verdaut wird, so kann das nur das Werk von Bakterien sein, und Bakterien sind — mit Ausnahme der Wiederkäuer — erst im Dickdarm reichlicher vorhanden; Magen und Dünndarm passiert die Zellulose ungelöst und wird so zum Erreger der Peristaltik. Cannon konnte nach Verfütterung von Reis den Dünndarm sich lebhafter bewegen sehen als bei Fleisch oder Fett, und sah, daß Stärke, Reis und andere Kohlehydrate den Dickdarm oft schon in der dritten, Fleisch und Fett erst in der sechsten und fünften Stunde erreichten. Verfütterte Knochen passieren beim Hund nach Fr. Müller[2]) in 4 Stunden nicht nur den Dünndarm, sondern den ganzen Verdauungskanal, während Fleisch in 3—6 Stunden erst am Ende des Dünndarmes angekommen ist.[3]) Der Dünndarm des Menschen ist viel länger als der des Hundes, und doch sahen Macfadyen, Nencki und Sieber[4]), die eine Patientin mit einer Darmfistel am untersten Ende des Ileums beobachteten, bei zellulosehaltiger Kost die ersten Portionen schon nach $2^1/_4$—3 Stunden, die Hauptmasse in $3^1/_2$—$5^1/_2$ Stunden an der Fistel anlangen. Beim haferfressenden Pferde erreicht trotz seines noch längeren Darmes der Chymus schon nach 4 Stunden den Dickdarm.[5])

Die Schnelligkeit der Peristaltik ist also im wesentlichen eine Funktion des Zellulosegehaltes der Nahrung, ein Satz, der von weittragender Bedeutung wird, wenn wir die Verschiedenheiten im Bau des Verdauungskanales bei den verschiedenen Tieren und nicht zuletzt beim Menschen berücksichtigen. Durch die ganze Tierreihe zieht sich hier ein Unterschied, der nicht durch die Verwandtschaft der Tiere und ihre Stellung im System bestimmt wird, sondern ausschließlich durch ihre Nahrung. Dünndarm und Dickdarm sind bei allen Fleischfressern relativ kurz und sehr muskelstark, bei den Pflanzenfressern ist der Dünndarm viel länger, dafür aber muskelschwächer, der Blinddarm und der Anfangsteil des Dickdarmes sind zu riesigen, dabei meist dünnwandigen Hohlräumen entwickelt.

---

[1]) J. C. Hemmeter, Arch. f. Verdauungskrankh., 8, 59 (1902). — [2]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol., **20**, 327 (1884). — [3]) B. Heile, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., **14**, 474 (1905). Auch G. Mätzke, Dissert., Breslau 1905. — [4]) A. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 28, 311 (1891). — [5]) H. Goldschmidt, Zeitschr. f. physiol. Ch., **11**, 286 (1887).

Beim erwachsenen Frosch und beim Hecht ist der Darm ein kaum gewundenes Rohr, bei der Katze ist er 3mal, beim Hund 4—6mal, beim Schwein dagegen schon 14mal so lang als der Körper, und bei den echten Pflanzenfressern, Schaf und Ziege, übertrifft seine Länge die des Körpers um das 27fache.[1]) Infolge der stärkeren Muskulatur des Fleischfresserdarmes ist das Gewicht dabei nicht verschieden, bei Hund und Kaninchen $^1/_{30}$ des Körpergewichtes.[1]) Aber auch bei einer und derselben Tierart läßt sich durch verschiedene Fütterung während der Entwicklung die Darmlänge in demselben Sinne verändern. Babak[2]) fütterte Kaulquappen teils mit Fleisch, teils mit Pflanzen, teils mit der ihnen natürlichen, aus beiden gemischten Nahrung; unmittelbar vor der Metamorphose war der Darm bei den Tieren:

mit Fleischkost	3·5—4·5mal
„ Pflanzenkost	5·7—8·4 „
„ gemischter Kost	5·4—7·6 „

so lang als der Körper. Auch die Weite und Dicke war verschieden. Die Gesamtoberfläche, berechnet Babak, sei bei den pflanzenfressenden Tieren doppelt so groß gewesen als bei den anderen. Bei der Metamorphose wandelt sich der Darm in den kurzen, nur 1·1 der Körperlänge messenden Darm des insektenfressenden Frosches um.

Der Grund liegt in dem eben Besprochenen, daß die Fleischfressernahrung von den Verdauungssäften gelöst werden kann, während in der des Pflanzenfressers die verdaulichen Eiweißkörper und Kohlehydrate oft in unlöslichen Zellulosehüllen stecken, die eines Aufgeschlossenwerdens durch Bakterien bedürfen. Um sie aus dem Ballast der Zellulose herauszuverdauen, ist eine größere Länge des Verdauungskanales und durch diese wieder eine lebhaftere Peristaltik erforderlich. Der Fleischfresser kann mit zellulosereicher Nahrung durchkommen, wie der domestizierte Hund beweist; wenn aber der Pflanzenfresser keine Zellulose bekommt, so fehlt ihm die sonst vorhandene Anregung der Peristaltik und der Speisebrei kann den Darm nicht passieren. v. Knieriem[3]) sah Kaninchen zugrunde gehen, wenn er sie ohne Zellulose oder andere unverdauliche Dinge ernährte.

Wie steht es nun beim Menschen? Die Länge des menschlichen Darmes gibt Gegenbaur zu 7—8 *m* an, also das 7—8fache der Körperlänge vom Kopf zum Steiß; bei den Reis essenden Japanern soll der Darm relativ länger sein als bei den Europäern. Der Mensch steht also wie in

[1]) Claus, Zoologie; C. Fermi und R. Repetto, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1901, Suppl. S. 84. — [2]) F. Babak, Biol. Zentralbl., **23**, 477 u. 519 (1903). — [3]) W. v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol., **21**, 67 (1885).

der ganzen Organisation seines Verdauungskanales, so auch hier zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser, dem Hunde etwa am nächsten, und er hat neben den zellulosefreien Nahrungsmitteln, den Animalien, dem Zucker und manchen Gebäcken aus feinstem Mehl, solche mit relativ hohem Gehalt daran: grobes Brot, Kartoffeln, Rüben, Reis, Obst etc. Auf die hohe Bedeutung des Zellulosegehaltes für die Kotbildung und die Ausnutzung der Nahrung, auf die außerordentlich wichtigen allgemeinen Schlußfolgerungen aus diesen Dingen werde ich noch später zurückkommen; ich möchte Sie aber schon hier darauf hinweisen, daß die zellulosereichen die Nahrungsmittel der ländlichen, die zellulosearmen die der städtischen, vor allem der wohlhabenden Bevölkerung sind. Innerhalb einer Generation ist in weiten Schichten unserer Bevölkerung eine gründliche Änderung der Nahrung vorgegangen, die viel zelluloseärmer geworden ist. Dieser Wandlung scheint der menschliche Darm nicht immer hinreichend rasch gefolgt zu sein, es treten in milderem Maße die Erscheinungen auf, die v. Knieriem bei Pflanzenfressern beobachtete, die er zellulosefrei ernährte: chronische Obstipation mit ihren Folgen. Allerdings können wir einstweilen nur die Tatsache ihrer steigenden Häufigkeit konstatieren, wir sind nicht imstande, die Störungen im Darm genauer zu lokalisieren, wir wissen nicht, ob der Dünndarm oder der Dickdarm ihr Sitz sind, wir wissen nicht, weshalb die einzelnen Menschen sich verschieden verhalten, wir wissen auch endlich nicht, wie die zur Abhilfe bestimmten Mittel, die Abführmittel, auf den Darm wirken. Den ersten Anfang, die Beeinflussung der Darmbewegungen durch bestimmte chemische Körper pharmakologisch zu analysieren, hat kürzlich Magnus[1]) gemacht, aber kaum schon Beziehungen zu dem am lebenden Körper Beobachteten gewinnen können. Wir sind vielmehr einstweilen auf die ganz empirische Feststellung[2]) angewiesen, daß gewisse Körper pflanzlichen Ursprungs den Chymus schneller durch den Darm laufen und den Kot dünner aus dem Anus kommen lassen. Dasselbe Ergebnis kommt bei den salinischen Abführmitteln, den schwefelsauren Salzen dadurch zustande, daß sie kaum resorbierbar sind, und daß infolgedessen ihr Lösungswasser nicht wie anderes Wasser unterwegs aufgesogen wird, sondern den Dickdarm erreicht. Die pflanzlichen Mittel scheinen zum Teil auf die Bewegungen des Darmes direkt zu wirken, doch wissen wir, wie gesagt, hierüber nichts Sicheres, wir wissen nicht einmal, ob sie ihren Angriffspunkt im Dünndarm haben oder etwa ausschließlich im Dickdarm, der ja der Beobachtung wieder viel zugänglicher ist als der Dünndarm.

---

[1]) R. Magnus, Pflügers Archiv, **108**, 1 (1905). — [2]) Derselbe, Ergebnisse der Physiologie, 1903, Biophysik, 637.

Der Dickdarm und seine Bewegungen.

Der Dickdarm des Menschen beginnt bekanntlich in der rechten Fossa iliaca, steigt nach oben, geht am Magen vorbei nach links, biegt wieder nach unten um (Colon ascendens, transversum, descendens) und endigt mit einer Schlinge, dem S romanum, in dem Mastdarm oder Rektum. Bis auf sein letztes Stück ist er durch ein sehr kurzes oder ohne ein Mesenterium an die hintere Bauchwand angeheftet und daher wenig beweglich. Der Dickdarm ist 130—160 *cm* lang und hat 6—8 *cm* Durchmesser; dadurch, daß die Längsmuskulatur auf 3 schmale Längsstreifen sich beschränkt, die kürzer sind als das übrige Darmrohr, wird dieses, Ringmuskeln und Schleimhaut, in Falten gelegt und der ganze Darm erhält ein eigentümlich gebuckeltes Aussehen. Beim Pflanzenfresser ist er noch viel weiter und gefalteter — der Blinddarm des Pferdes kann über 10 *l* fassen [1]) —, bei Hund und Katze dagegen ein glattes Rohr, das sich vom Dünndarm nur durch größere Weite unterscheidet.

Die Bewegungen des Dickdarmes sind komplizierter als die des Dünndarmes, da ein und derselbe Darmabschnitt entgegengesetzte Bewegungen ausführen kann. Unsere Kenntnis von ihnen stammt erst aus allerjüngster Zeit. Die entscheidenden Aufklärungen verdanken wir wieder der Wismutmethode von Cannon [2]); in völliger Übereinstimmung damit steht, was Bayliss und Starling [3]) und in Langleys Laboratorium Elliot und Barclay-Smith [4]) am lebenden Tier bei eröffneter Bauchhöhle und Langley und Magnus [5]) am herausgenommenen, in Ringerscher Lösung schwimmenden Kaninchendarm gesehen haben. Die Hauptbeobachtungstiere waren Katzen, doch haben Elliot und Barclay-Smith Hund, Kaninchen, Ratte, Igel, Frettchen, Meerschweinchen so ganz gleich gefunden, daß man ohne Bedenken verallgemeinern und identische Bewegungsformen voraussetzen darf.

Der Dünndarm mündet bekanntlich seitlich in den Dickdarm ein, so daß dieser ein blindes Ende, den Blinddarm oder das Coecum erhält. Den Teil der Dickdarmwand, der die seitliche Einmündung des Dünndarmes abschließt, bezeichnet man in der menschlichen Anatomie als Valvula Bauhinii, und die schräge Einmündung läßt auch eine Art Klappenventil zustande kommen. Der eigentliche Verschluß wird aber bei Mensch

---

[1]) H. Goldschmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem., **11**, 428; Ellenberger und Hofmeister, ibid., **11**, 497 (1887). — [2]) W. B. Cannon, Amer. Journ. of Physiol., **6**, 251 (1902). — [3]) W. M. Bayliss and E. H. Starling, Journ. of Physiol., **26**, 107 (1900). — [4]) T. R. Elliot and E. Barclay-Smith, ibid., **31**, 272 (1904). — [5]) R. Magnus, Zentralblatt f. Physiol., **19**, 317 (1905); J. N. Langley and R. Magnus, Journ. of Physiol., **33**, 34, 1905.

und Tier, wie Elliot[1]) gezeigt hat, durch einen starken, ringförmigen Muskel gebildet, den Sphincter ileo-colicus. Er hält den Chymus zunächst im Dünndarm fest und läßt ihn dann stoßweise in das Kolon treten.[2]) Cannon beschreibt, wie sich oberhalb des Sphinkters eine Kotsäule staut, wie der Darm längere Zeit die regelmäßigen, rhythmischen, von ihm als „segmentations“ bezeichneten Bewegungen ausführt, und wie dann plötzlich die Kotmasse durch den sich öffnenden Sphinkter in das Kolon geschoben wird. Einmal dorthin gelangter Kot kann nicht mehr zurück, da der Sphinkter unter normalen Bedingungen einen festen Abschluß der beiden Darmabschnitte bewirkt und auch einem starken Andrängen der Kolonmuskulatur gegenüber sich als suffizient erweist. Anders dagegen, wenn es sich nicht um den normalen Darminhalt handelt, sondern um Nährklystiere. Einen wismuthaltigen Brei von Milch, Ei und Stärke, den er Katzen per clysma gegeben hatte, sah Cannon erst eine Zeitlang im Coecum Halt machen, dann aber ins Ileum hinein gelangen. Auch die Grütznersche Antiperistaltik (s. oben S. 31) setzt eine zeitweise Öffnung des Sphinkterabschlusses voraus. Ob für dieses verschiedene Verhalten des Sphinkters die verschiedene chemische Zusammensetzung oder die Konsistenz die Hauptbedeutung hat, ist nicht sicher. Heile sah den Sphinkter sich auf Dehnung des Kolons schließen.

Am Dickdarm lassen sich 4 Arten der Bewegung unterscheiden:

1. Pendelbewegungen, richtiger Mischbewegungen, analog denen des Dünndarmes.

2. Peristaltische Bewegungen, die wie im Dünndarm zustandekommen durch die von Starling und Bayliss entdeckte reflektorische Kontraktion ober-, Erschlaffung unterhalb vom Reizort.

3. Antiperistaltische Bewegungen, die sich auf Coecum und den Anfangsteil des Kolon erstrecken.

4. Eine gleichmäßige tonische Kontraktion der gesamten Muskulatur, die sich auf das letzte Kolonstück beschränkt und mit der Entleerung des Kotes zu tun hat.

Der leere Dickdarm ist ruhig oder zeigt nur gelegentlich schwache Einkerbungen. Sobald er sich vom Dünndarm her füllt, so beginnen antiperistaltische Bewegungen, die — bei der Katze — in Perioden von 2—8 Minuten auftreten; während dieser Perioden folgen sich ziemlich genau 11 Wellen in 2 Minuten; zwischen ihnen liegen Pausen von völliger Ruhe des Kolons. Diese Antiperistaltik läßt die Inhaltsmassen nicht weiter abwärts gehen, sondern schiebt sie immer wieder gegen das blinde Ende

---

[1]) T. R. Elliot, Journ. of Physiology, **31**, 157 (1904). — [2]) B. Heile, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir., **14**, 474 (1905).

des Coecums hin und führt so eine sehr gründliche Durchmischung und Durchknetung des weichen Speisebreies herbei. Mit dieser Antiperistaltik hängt es zusammen, daß der proximale Teil des Kolons selbst durch langen Hunger und Abführmittel kaum je ganz zu entleeren ist. Beim Pflanzenfresser stagniert die Nahrung hier tagelang; das zum Teil riesig entwickelte Coecum ist der Hauptort bakterieller Gärung, dessen Ausschaltung die Ausnutzung unaufgeschlossener Nahrung erheblich herabsetzt.[1]) Doch auch beim Menschen verweilt die Nahrung im Kolon viel länger als im Dünndarm; das Kolon ist die eigentliche Brutstätte der Darmbakterien und wenig aufgeschlossene Nahrungsmittel mit hohem Zellulosegehalt unterliegen hier einer ziemlich ausgiebigen „Nachverdauung", bei der diese Bakterien die Hauptrolle spielen. So ist denn der lymphatische Apparat hier, im Wurmfortsatz, besonders entwickelt, so ist hier der Locus minimae resistentiae des ganzen Verdauungskanales.

Nach einer gewissen Zeit schlägt die Antiperistaltik dann plötzlich um und der Inhalt wird durch eine starke peristaltische Welle — bei den Fleischfressern manchmal durch eine tonische Kontraktion der gesamten Muskulatur — afterwärts verschoben. Wodurch der Umschlag in der Bewegungsrichtung der Kolonmuskulatur bedingt ist, weiß man nicht; zeitlich fällt er mit einer Änderung in der Konsistenz des Koloninhaltes zusammen. Im Gebiete der Antiperistaltik, im oberen Kolon, ist der Inhalt ziemlich weich, breiig, noch recht ähnlich dem Chymus im Dünndarm. Unterhalb des Gebietes der Antiperistaltik, im Colon descendens, findet sich harter Kot. Es kann wohl kein Zweifel sein, daß hier ein Zusammenhang besteht, und daß offenbar die Peristaltik solange aufwärts gerichtet ist, bis die Eindickung einen gewissen Grad erreicht hat, um dann in umgekehrter Richtung zu laufen. Ob es aber chemische oder mechanische Reize sind, die den Umschlag bewirken, steht dahin.

Im distalen Teil des Kolons ist die Peristaltik nach abwärts gerichtet; das letzte Stück des Kaninchendickdarmes ist derjenige Teil des ganzen Darmkanales, an dem der peristaltische Reflex am schönsten zu demonstrieren ist. Legt man[2]) es in Ringersche Lösung, so sieht man die kleinen, harten Kotballen unermüdlich abwärts wandern. Bei der Katze hat Cannon eine andere Bewegung beobachtet. Im distalen Teil des Kolons hatte sich eine Kotsäule gestaut. Plötzlich verschob sich das ganze Kolon, das ja bei den Fleischfressern ein langes Mesenterium hat, distalwärts, dann trat an einer Stelle eine kräftige Kontraktion der Ringmuskeln ein, wodurch die Kotsäule in zwei Stücke zerfiel, und gleichzeitig

---

[1]) N. Zuntz und W. Ustjanzew, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1905, S. 403. — [2]) R. Magnus, l. c.

verkürzte sich das distale Stück des Kolons von der Einschnürungsstelle an bedeutend, so daß der in ihm enthaltene Kot nach unten befördert und nun gleich entleert wurde. Beim Menschen dürfte ähnliches vorliegen, denn der Kot sammelt sich im S romanum an und es wird dann eine große Menge auf einmal ins Rektum geschoben.

Die Innervation des Dickdarmes beruht wieder auf den autonomen, in seiner Substanz vorhandenen Zentren, die von außen her durch den, dem sympathischen Nervensysteme angehörenden, N. hypogastricus hemmend, durch Fasern des N. pelvicus, der aus dem Sakralmark stammt, erregend beeinflußt werden. Elliot und Barclay-Smith haben den Ursprung und den Verlauf der Nerven bei den einzelnen Tieren ermittelt. Doch ist ihr Einfluß auf die Peristaltik und Antiperistaltik des Kolons recht gering, wenn auch die Stillstellung der Peristaltik durch Unlustgefühle am Dickdarm gerade so zu sehen ist wie am Dünndarm und Magen.[1]) Größer ist der Einfluß der äußeren Innervation auf den Sphincter ileo-colicus, der nach Splanchnikusdurchschneidung degeneriert[2]), und auf die zur Kotentleerung führenden Bewegungen des Colon descendens, am größten auf die eigentliche Kotentleerung.

Diese ist ein komplizierter Reflex, an dem wie beim Schluckakt neben den glatten Muskeln des unteren Darmabschnittes und den beiden Sphinkteren quergestreifte Muskeln beteiligt sind, der M. levator ani, oft noch andere Beckenmuskeln und die Bauchpresse. Ferner wird eine ganz bestimmte Körperhaltung eingenommen.

Das S romanum ist das eigentliche Kotreservoir, während das Rektum es nur ermöglicht, die Kotentleerung willkürlich zu unterlassen, wenn es gesellschaftlich geboten ist. Wird der Stuhldrang unterdrückt, so scheint auch ein Zurückweichen ins S romanum möglich zu sein. Beim Menschen sammelt sich der Kot im S romanum an und wird nun von dort, wenn die Ansammlung eine gewisse Mächtigkeit erreicht hat, durch die Bewegungen des Dickdarmes ins Rektum befördert. Erst die Berührung der Rektalschleimhaut bzw. die Ausdehnung des Rektums — welches von beiden wissen wir nicht — kommt dem Menschen zum Bewußtsein und löst den Kotentleerungsreflex aus. Dabei kontrahiert sich das Rektum und erschlaffen gleichzeitig die beiden Sphinkteren, kontrahiert sich die Bauchpresse usw. Nach dem Durchtritt des Kotes hebt sich der Beckenboden — M. levator ani — und kontrahieren sich die Sphinkteren wieder. Der Reflex kann bekanntlich willkürlich unterdrückt werden, und schon das sowie die spezifische Empfindung des Stuhldranges beweisen, daß hier

---

[1]) Außer Cannon auch S. J. Meltzer und J. Auer, Zentralbl. f. Physiol., **21**, 71 (1907). — [2]) T. R. Elliot, Journ. of Physiol., **31**, 157 (1904).

am Ende des Verdauungskanales eine sensible und eine motorische Verbindung mit dem Rückenmark und dem Großhirn bestehen muß. Diese Übereinanderordnung der Zentren, das nachweisbare Vorhandensein sensibler Fasern im Gebiete des autonomen Nervensystems, und das Ineinandergreifen der Eingeweide- und der Skelettmuskulatur führen hier zu den interessantesten Problemen der Nervenphysiologie, wegen deren ich Sie aber auf die gleich zu zitierenden Arbeiten von Goltz, Merzbacher, Müller u. a. verweisen muß.

Die beiden Sphinkteren, auch der quergestreifte M. sphincter ani externus, haben ihre eigenen in der Muskelsubstanz gelegenen Zentren und degenerieren daher nach Zerstörung des Rückenmarks [1]) und der sympathischen Ganglien [2]) nicht, gewinnen vielmehr einen gewissen Tonus wieder. Der ganze komplizierte Reflexapparat besitzt dagegen ein Zentrum im Sakralmark [2, 3]) und ein zweites Zentrum im obersten Lumbalmark. Die Verbindung zwischen den ausführenden Muskeln, bzw. bei den glatten Muskeln deren autonomen Zentren, und den Rückenmarkszentren geschieht durch den N. pelvicus und den N. hypogastricus, und zwar laufen auf diesen Bahnen nicht nur motorische zentrifugale Fasern, sondern auch sensible zentripetale. Durchschneidung der sensiblen Fasern, die aus dem Sakralmark stammen, macht die Rektalschleimhaut, wie Merzbacher [4]) gefunden hat, asensibel und hebt damit auch die Kotentleerung auf. Endlich ist ein Centrum anale in der Großhirnrinde bekannt, das beim Hunde an der Außenseite des Gehirns, etwas nach hinten vom Sulcus cruciatus [4, 5, 6]), beim niederen Affen [6]) nach Sherrington an der medialen Seite des Lobulus paracentralis, beim Anthropoiden nach Sherrington [7]) ganz oben im Gebiet der vorderen Zentralwindung in nächster Nachbarschaft der Beinzentren gelegen ist.

Über Kot und Kotbildung sowie über den Einfluß von Störungen der Kotentleerung auf den Gesamtorganismus handelt Vorlesung 15.

---

[1]) F. Goltz und J. R. Ewald, Pflügers Archiv, **63**, 362 (1896). Daselbst Goltz' frühere Arbeiten. — [2]) L. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, Pflügers Archiv, **81**, 420 (1900). — [3]) L. R. Müller, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., **14**, 1 (1898); **19**, 303 (1901); **21**, 86 (1901). Über die genauere Lokalisation vgl. die Tabelle auf S. 8 u. 9. — [4]) L. Merzbacher, Pflügers Archiv, **92**, 585 (1902). — [5]) W. v. Bechterew, Neurolog. Zentralbl., 1893, 81. — [6]) L. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie, 1902 (Sep.-Abdr.). — [7]) C. v. Monakow, Ergebnisse der Physiologie, 1902, Biophysik, 616.

4. Vorlesung.

Der Speichel.

Meine Herren! Wir wenden uns nun den Sekreten zu, die von den Verdauungsorganen abgesondert werden, und der Art ihrer Absonderung. Das erste Verdauungssekret ist der Speichel, der teils von zahlreichen kleinen Drüschen abgesondert wird, die in der Schleimhaut der Mundhöhle liegen, teils von den 6 großen, paarig angeordneten Speicheldrüsen. Am Grunde der Mundhöhle liegen beiderseits die Glandula submaxillaris und Gl. sublingualis, deren Ausführungsgänge nebeneinander am Frenulum linguae münden. Die Gl. sublingualis kann auch mehrere kleine Ausführungsgänge haben. In der Schleimhaut der Wange mündet jederseits der Ausführungsgang der Glandula parotis.

Es gibt zwei Arten von Speichel, einen dünnen, wässerigen, zwar mehr oder weniger eiweißhaltigen, aber kaum fadenziehenden, und einen stark schleimigen, und dementsprechend gibt es auch zwei histologisch scharf geschiedene Arten von Drüsen, die serösen oder Eiweißdrüsen und die Schleimdrüsen. Die Parotis und ein Teil der kleinen Drüsen sind seröse, einige der kleinen Drüsen sind Schleimdrüsen, die Sublingualis und Submaxillaris enthalten beide Arten von Drüsen und können daher sowohl dünnen, wässerigen, als auch Schleimspeichel sezernieren.

Die Speicheldrüsen sind die ersten Drüsen, bei denen — im Jahre 1851 von Ludwig — ein Sekretionsnerv, der N. lingualis, entdeckt wurde. Eckhard fand dann, daß außerdem noch der N. sympathicus auf die Drüsen wirkt. Die genauere Aufklärung der peripheren Innervation der Speicheldrüsen aber verdanken wir Heidenhain[1]), der die Sekretion beherrschenden Reflexe Pawlow.[2]) Heidenhain und alle früheren experi-

---

[1]) R. Heidenhain, Zusammenfassung in Hermanns Handbuch der Physiologie, Bd. V, Teil 1, S. 14 ff. — [2]) J. P. Pawlow, Nagels Handbuch der Physiologie, Bd. II, 666, 1907; O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1902, S. 2173.

mentierten an narkotisierten Tieren, denen Röhrchen in die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen eingeführt und bei denen die Nerven freigelegt und gereizt wurden. Diese Methodik arbeitet mit Ausschluß des zentralen Nervensystems und aller komplizierten Reflexe und hat daher den Vorteil einfacher, leicht übersehbarer Verhältnisse, aber sie macht es damit auch unmöglich, die Tätigkeit der Speicheldrüsen unter den Bedingungen des lebenden Körpers zu erforschen. Pawlow ersetzte sie daher dadurch, daß er die Einmündung der Ausführungsgänge in der Mundhöhle kreisförmig umschnitt, und das auf diese Weise isolierte Stückchen Mundschleimhaut mit den in ihm mündenden Gängen durch ein Loch in der Wand der Mundhöhle nach außen zog. Dort wird das Schleimhautstückchen mit der äußeren Haut vernäht, heilt fest ein und der Speichel der betreffenden Drüsen fließt nun auf seinem natürlichen Wege, aber nach außen ab. So operierte Hunde können nach Heilung der kleinen Wunden jahrelang in bestem Wohlbefinden gehalten werden; die Versuche sind schmerzlos, erfordern keine Narkose und lassen daher alle nervösen Einflüsse bestehen bleiben. Da der Speichel der anderen Drüsen noch immer in die Mundhöhle gelangt und der Hund in der Aufnahme von Nahrung und von Wasser in keiner Weise beschränkt ist, so entstehen gar keine abnormen Bedingungen.

Wie alle Verdauungsdrüsen besitzen die Speicheldrüsen autonome, in der Drüse selbst gelegene Nervenzentren, über die physiologisch allerdings fast nichts bekannt ist, und an dieses Nervensystem treten zwei Arten von außen kommender Nerven heran: sympathische und Gehirnnerven. Das Genauere habe ich in der Tabelle auf S. 9 gegeben.

Auf elektrische Reizung der Gehirnnerven sezernieren alle Drüsen ein sehr reichliches, dünnes Sekret, dessen Gehalt an Salzen in sehr regelmäßiger Weise mit der Dauer des Reizes zunimmt, dessen Gehalt an organischen Substanzen, vornehmlich Eiweißkörpern, durch die Dauer, Stärke und Aufeinanderfolge der Reize, durch Unterdrückung und Wiederzulassung des Blutstromes, durch die verschiedene Zusammensetzung des Blutes[1]) in ziemlich weiten Grenzen variiert werden kann, das aber niemals fadenziehend, sondern immer dünnflüssig ist. Auf Reizung des Sympathikus am Halse sezernieren die Schleimdrüsen ein nicht sehr reichliches, dickes, äußerst mucinreiches Sekret; die Parotis sezerniert nicht, reizt man aber erst den Sympathikus und dann den N. tympanicus, so wird das Sekret dicklicher und reicher an Eiweißkörpern. Durch Kombination beider Nervenreize kann man sehr erhebliche Variationen der Art, Menge und Zusammensetzung des Speichels erzielen, die Heidenhain darauf

[1]) L. Asher und W. D. Cutter, Zeitschr. f. Biol., **40**, 535 (1900).

zurückführt, daß es zwei Arten von Nerven gibt, sekretorische, die Wasser, und trophische, die feste Bestandteile zur Absonderung bringen, und die in verschiedener Menge im Sympathikus und in den Gehirnnerven vorhanden sind.

Im Gegensatz zu dieser Reizung von den zentrifugalen Nerven aus, durch die vor allem der Mechanismus der Drüsenarbeit ergründet werden sollte, hat Pawlow hauptsächlich die durch Sinnesreize verschiedener Art auf reflektorischem Wege hervorgerufene Sekretion studiert. Er faßt seine Resultate in folgender Tabelle zusammen:

In die Mundhöhle eingeführte Substanz	Menge des Speichels in Kubikzentimeter		Viskosität des Speichels	Speichel aus Submaxillar- und Sublingualdrüse			Speichel aus der Ohrspeicheldrüse		
	aus Submaxillar- und Sublingualdrüse	aus der Ohrspeicheldrüse	aus Submaxillar- und Sublingualdrüse	der ganze Trockenrückstand	Asche	organische Stoffe	der ganze Trockenrückstand	Asche	organische Stoffe
				in Prozenten					
Weißbrot . . .	2·2	1·0	1′ 35″	0·969	0·377	0·592	—	—	—
Weißbrotsemmel	3·0	1·6	1′ 16″	1·433	0·466	0·967	1·183	0·399	0·784
Milch	2·4	0·5	3′ 51″	1·416	0·429	0·987	—	—	—
Rohes Fleisch .	1·1	0·5	2′ 53″	1·277	0·321	0·956	—	—	—
Fleischpulver . .	4·4	1·9	4′ 15″	1·486	0·617	0·869	1·466	0·366	1·100
Lösung (1%) von Extr. Quassiae	1·9	0·7	11″	0·544	0·323	0·221	—	—	—
Formalinlösung 0·5%	2·8	1·0	8″	0·666	0·449	0·116	—	—	—
Saccharinlösung 10%	2·8	1·3	8″	0·621	0·400	0·221	—	—	—
Kochsalzlösung 20%	4·0	2·0	9″	0·717	0·480	0·237	0·883	0·433	0·450
Sodalösung 10%	4·5	2·0	13″	0·920	0·620	0·300	1·433	0·483	0·950
Senfölemulsion 1 Tropfen auf 100 cm^3 Wasser	4·5	2·1	12″	—	—	—	—	—	—
Salzsäurelösung 0·5%	4·3	2·0	10″	0·781	0·504	0·187	1·200	0·433	0·767
Schwefelsäurelösung 0·671%	4·3	2·2	11″	0·832	0·601	0·231	1·400	0·463	0·937
Glyzerin . . .	4·0	2·0	—	—	—	—	—	—	—
Sand	1·9	0·8	13″	0·483	0·350	0·133	—	—	—

Danach wird auch bei diesen natürlichen Reizen der Salzgehalt nur von der Dauer des Reizes beeinflußt, indem er während der Sekretion

fortwährend zunimmt. Der Gehalt an organischen Stoffen wechselt dagegen außerordentlich nach der Art des Reizes. Kommen reizende, ätzende oder auch nur schlecht schmeckende Stoffe in Berührung mit der Mundschleimhaut, so sezernieren besonders die Parotiden, aber auch die Schleimdrüsen große Mengen eines nicht schleimigen, sondern wässerigen, dünnen Sekretes, den Verdünnungsspeichel. Die Parotis zeigt dabei noch die Eigentümlichkeit, daß sie auf starke Salzlösungen oder beliebige, schlecht schmeckende Körper ein Sekret mit etwa 0·4% Eiweiß, auf ätzende Stoffe, Säuren und Laugen, dagegen ein solches von etwa 0·95% Eiweiß ergießt; die ätzenden Substanzen werden also nicht nur verdünnt, sondern auch chemisch neutralisiert.

Führt man dem Hunde dagegen trockene, aber nicht unangenehm schmeckende Stoffe, z. B. Fleischpulver, trockenes Brot oder Zucker, in die Mundhöhle ein, so ergießt sich aus den Schleimdrüsen ein schleimiges, mucinreiches Sekret, das die trockenen Substanzen einhüllt, durchtränkt und sie in schlüpfrige Bissen verwandelt, Schmier- oder Gleitspeichel. Dabei ist die Menge des Sekrets dem Grade der Trockenheit angepaßt, so daß auf Brot große Mengen, auf frisches Fleisch nur wenig Speichel ergossen wird. Auch Milch wird, obwohl sie schon flüssig ist, vom Hunde reichlich eingespeichelt, und Pawlow hat gezeigt, daß derartig mucinhaltige Milch im Magen viel lockerere Gerinnsel bildet. Auf reines Wasser sezernieren nach Pawlow die großen Speicheldrüsen nicht, doch kann man sich an ösophagotomierten Hunden und ebenso am Menschen überzeugen, daß getrunkenes Wasser schleimig verschluckt wird. Vielleicht haben wir hier einen Hinweis auf die Tätigkeit der zahlreichen kleinen Speicheldrüschen, die in der Schleimhaut der Mundhöhle liegen.

Ohne besonderen Reiz fließt nur soviel Speichel, daß die Mundhöhle dauernd feucht gehalten wird; im leeren Magen findet man bei Mensch und Hund nicht selten verschluckten Speichel.

Die Menge des Speichels, die der Hund auf bestimmte Reize aus den einzelnen Drüsen sezerniert, ergibt sich aus der Pawlowschen Tabelle auf S. 42. Da die dortigen Zahlen sich immer nur auf eine oder zwei der sechs großen Drüsen beziehen und das Sekret der kleinen Drüschen hinzuaddiert werden muß, so zeigt sich schon, daß die Menge des Speichels eine sehr bedeutende ist. Auch wenn der Hund sich reinigt, Verletzungen an seinem Körper oder die Hand seines Herrn leckt, sezerniert er Speichel. Dementsprechend verlieren ösophagotomierte oder Hunde, deren Magenfisteln vorübergehend offen stehen, außerordentlich viel Wasser; der ständige Durst bildet in den ersten Wochen nach der Operation die Hauptgefahr für diese Tiere. Noch beträchtlicher als beim Hunde ist aber ver-

mutlich die Menge des Speichels beim Menschen, der seine Nahrung nicht in großen Stücken verschlingt, sondern sorgfältig durchkaut und dabei einspeichelt. Die wirksamen Reize sind bei ihm dieselben wie beim Hund. Auf jedes Getränk, auch auf reines Wasser sezerniert er schleimigen Speichel; auf 10 *g* trockenes Brot fließen etwa 15 *g* Speichel, auf weiches Butterbrot nur etwa der fünfte Teil dieser Menge. Für die Verdauung ist überhaupt der Schleimspeichel nötiger; nur auf sehr heiße oder sehr kalte oder stark gewürzte Speisen und Getränke ergießt sich Verdünnungsspeichel. Schlecht Schmeckendes wird sofort durch wässeriges Sekret verdünnt, unreife, saure Früchte füllen sofort den ganzen Mund mit Wasser. Eine kleine Menge Speichel scheint vom Menschen dauernd, auch ohne bekannten besonderen Reiz sezerniert und verschluckt zu werden. Aus einer Fistel des Ausführungsganges einer Parotis sah Küss[1]) in je 30 Minuten in der Ruhe 0·4, beim Kauen 20·4 cm^3 herauskommen. Auf 1—2 *l* pro Tag kann man die Speichelmenge sicherlich schätzen; bei spuckenden Völkern muß sie noch viel höher sein. Das Pferd sezerniert nach Scheunert[2]) bei der Aufnahme von frischem Gras zwei Drittel, von gebrochenem Mais und Hafer das Doppelte, von Hafer und Häcksel das 2·5fache, von Heu das 5fache Gewicht des Versuchsfutters; die Gesamtmenge des Speichels wird beim Pferd auf 40 *l*, bei den großen Wiederkäuern auf 60 *l* im Tage geschätzt.

Der Speichel ist neben dem Schweiß die salzärmste Flüssigkeit des Organismus. Seine Gefrierpunktserniedrigung[3]) beträgt nur —0·2 bis —0·4°, sein Salzgehalt 0·2—0·4%; er enthält Chlornatrium, Rhodannatrium, über dessen Bedeutung nichts bekannt ist, und saures kohlensaures Natrium. Außerdem enthält er absorbierte Kohlensäure, die ihm in Verbindung mit verschluckter Luft und dem Mucingehalt seine eigentümlich schaumige Beschaffenheit gibt. Beim Menschen und bei vielen Tieren enthält er Fermente, vor allem das Ptyalin oder die Diastase, die Stärke verzuckert, von der bei der Verdauung der Kohlehydrate in Vorlesung 10 die Rede sein wird, außerdem beim Menschen ein Ferment, das aus Rettich und ähnlichen Pflanzen Schwefelwasserstoff entwickelt.[4])

Endlich sei die eigentümliche Heilwirkung erwähnt, die menschlichem und tierischem Speichel zukommt. Worauf sie beruht, ist unklar; Frau Sieber[5]) hat zwar aus der Parotis des Hundes eine Oxydase extrahiert, die Tetanus- und Diphtherietoxine zerstört; sie scheint in-

---

[1]) G. Küss, Zentralbl. f. Physiol., **13**, 91 (1899). — [2]) A. Scheunert und G. Illing, ebenda, **19**, Nr. 25 (1906). — [3]) P. Nolf, Malys J.-B. f. Tierchemie, **31**, 494 (1901). — [4]) G. Sticker, Münchener med. Wochenschr., 1896, S. 561. — [5]) N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 573 (1901).

dessen nicht sezerniert zu werden.[1]) Feststellen läßt sich nur, daß sich aus menschlichem Speichel, trotzdem er von Bakterien wimmelt, wenig Bakterien züchten lassen. Ich werde auf diese merkwürdige Eigenschaft, die der Speichel mit dem Darminhalt teilt, noch zurückkommen (Vorlesung 16).

Die Speicheldrüsen werden also zu ihrer Tätigkeit durch Reflexe angeregt, die von der Schleimhaut der Mundhöhle ausgehen, ihren Geschmacks-, ihren Tast- und Schmerznerven. Aber in diesen ursprünglichen angeborenen[2]) Reflexbogen greifen nun eine Reihe von anderen Bahnen ein. Der Mund und seine Organe dienen nicht nur der Verdauung einmal genossener Speisen, sondern auch der Nahrungsaufnahme, und diese wird beim Erwachsenen, der Erfahrungen gesammelt hat, nicht nur durch den Wohlgeschmack bedingt, sondern auch durch Einwirkungen der betreffenden Stoffe auf andere Sinnesorgane, auf den Gesichts-, den Geruchs-, den Tastsinn. Wir probieren nicht an jedem Stück Zucker, ob es süß schmeckt, sondern wir wissen, daß bestimmte optische Erregungen von einem Gegenstand ausgehen, der, in den Mund gebracht, die Süßempfindung hervorrufen wird. Anders ausgedrückt, es haben sich im Laufe des individuellen Lebens feste Verbindungen oder Assoziationen zwischen den Sinnesorganen der Mundhöhle und anderen Sinnesorganen hergestellt, durch die Erregungen von den anderen Sinnesnerven auf die Speicheldrüsen übertragen werden. Wenn man einem Hunde mehrmals hintereinander schwarz gefärbte Salzsäure ins Maul gießt, so genügt es, ihm eine schwarze Flüssigkeit zu zeigen, um die Sekretion von Verdünnungsspeichel zu veranlassen. Zeigt man ihm trockenes Brot, so sezerniert er schleimhaltigen Speichel; gibt man dem Brote den Geruch von Fleisch, so wird weniger Speichel abgesondert. Läßt man immer dann, wenn ein Hund frißt, einen bestimmten Ton ertönen oder eine bestimmte Farbe erscheinen, so genügt das Ertönen des Tones oder das Sichtbarwerden der Farbe, um Speichelsekretion hervorzurufen. In entsprechender Weise wurde das Eingießen schlecht schmeckender Stoffe mit mechanischen und thermischen Reizen der Haut des Hundes kombiniert. Diese „bedingten Reflexe“, wie Pawlow sie im Gegensatz zu den ursprünglichen, von der Mundschleimhaut ausgelösten nennt, die also von den verschiedensten sensiblen Nerven ausgelöst werden können, sind für Pawlow ein Mittel geworden, um die Assoziationen des Hundes zu studieren und so die Grundlage für eine objektive Psychologie zu legen; er hat eine Fülle von interessanten Tatsachen

---

[1]) M. Nencki, N. Sieber und E. Schoumow, Malys J.-B. f. Tierchemie, **29**, 955 (1899). — [2]) O. Cohnheim und Fr. Soetbeer, Zeitschr. f. physiol. Chem., **37**, 467 (1903).

über die Festigkeit der Assoziationen, über das Unterscheidungsvermögen der Hunde für Farben und Töne, über die Abhängigkeit der Erregbarkeit von Allgemeinzuständen des Körpers ermittelt, so z. B. daß sie bei Hunger größer ist als bei Sättigung.[1]) Für die Verdauungslehre ist von Interesse, daß der Wohlgeschmack keine Speichelsekretion macht; das Wasser läuft einem also nicht immer im Munde zusammen, wenn man von gut schmeckenden Dingen hört, sondern nur dann, wenn diese Dinge so trocken sind, daß sie des Speichels bedürfen. Das Kauen ruft keine Sekretion von Speichel hervor, wohl aber das Saugen der Neugeborenen an der Brustwarze, auch wenn dabei keine Milch kommt.[2]) Endlich gibt es auch eine reflektorisch hervorgerufene Speichelsekretion vom Magen aus. Nicht in dem Sinne, wie man geglaubt hat, daß bei Einbringung konzentrierter Lösungen in den Magen diese durch Speichel verdünnt würden — Einführung konzentrierter Lösungen in den Magen ruft keine Speichelabsonderung hervor[3]) —, aber immer, wenn der Magen sich durch Ausstoßung seines letzten Inhaltes entleert hat, wird gewissermaßen als Ausspülung des Magens Speichel sezerniert und verschluckt, der also wie den Anfang, so auch das Ende einer Verdauungsperiode bezeichnet.[4])

Diese komplizierten Assoziationen beweisen den Zusammenhang der Speicheldrüsen mit dem Großhirn, doch ist über den Verlauf der Bahnen jenseits der Medulla oblongata nichts bekannt. Hier liegt ein Zentrum am Boden des 4. Ventrikels, von dem aus Cl. Bernard[5]), Eckhard[5]) und Grützner[5]) durch einen Stich Speichelsekretion hervorrufen konnten. Dieses Zentrum genügt für den Reflexbogen vom Munde zu den Speicheldrüsen, nicht natürlich aber für die von den anderen Sinnesorganen.

Mit der Sekretion gehen eine Reihe von Veränderungen in den gereizten Speicheldrüsen Hand in Hand. Zunächst histologische, die Heidenhain[6]) entdeckt hat. Die Eiweißdrüsen zeigen in der Ruhe zweierlei Protoplasma, ein körniges, das dem gleicht, das man auch in allen anderen lebenden Zellen findet, und ein besonders aussehendes und sich färbendes in der nach dem Drüsenlumen hin gelegenen Innenzone der Zelle. Dieses letztere nun vermindert sich bei der Tätigkeit der Drüsen in erheblichem Maße; es ist offenbar der Stoff, aus dem die organischen Bestandteile des

---

[1]) J. P. Pawlow, Ergebnisse der Physiologie, 1904, Biochemie, S. 177; Nobelvortrag, Nordiskt Medicinskt Arkiv, 1904; W. N. Boldireff, Biophysikal. Zentralbl., I, 211 u. II, 52—57 (1906). — [2]) O. Cohnheim und Fr. Soetbeer, Zeitschr. f. physiolog. Chem., **37**, 467 (1903). — [3]) K. Kress, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **54**, 122 (1905). — [4]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, S. 2581. — [5]) Zitiert nach Pawlow, l. c. — [6]) Vergleiche seine klassische Darstellung in Hermanns Handb. d. Physiol., Bd. V, Teil 1, 1883; ferner R. Metzner, Nagels Handb. d. Physiol., Bd. II, 1907; A. Noll, Ergebnisse der Physiologie, IV, 84 (1905).

Sekretes gebildet werden. Das körnige Protoplasma dagegen nimmt an Menge zu. Damit stimmt überein, was Heidenhain, Pawlow und Henderson[1]) bei chemischer Untersuchung gefunden haben, daß nämlich die Eiweißmenge der Drüse sich während der Reizung vermindert, daß sie sich aber um weniger vermindert, als Eiweiß im Speichel abgeschieden wird. Die Drüse gibt also große Mengen von organischer Substanz ab, nimmt aber während der Reizung schon neues Material aus dem Blute auf, und nachher erfolgt diese Restitution schnell und gründlich. Ob die Sekretbestandteile aber in der ruhenden Drüse schon präformiert sind, oder ob im Momente der Nervenreizung noch eine chemische Umsetzung vor sich geht, das wissen wir nicht. — Ähnliches hat Heidenhain an den Zellen der Schleimdrüsen beobachtet: auch hier wird der nach dem Lumen der Drüse gehende, glashelle Teil der Zelle zusehends kleiner, während sich das körnige Protoplasma vermehrt. Hier hat die chemische Untersuchung[2]) keinen Unterschied zwischen dem sezernierten und dem aus der Drüse extrahierten Mucin erkennen lassen, und wenigstens im Anfange der Reizung scheint dabei lediglich fertiges Material ausgestoßen zu werden. Später gehen allerdings die kompliziertesten Vorgänge vor sich; die Schleimzellen gehen zum Teil zugrunde und werden durch von der Peripherie des Acinus nachrückende Zellen ersetzt.

Viel gewaltiger ist noch die Leistung der Drüsen in der Wassersekretion; scheidet doch die Drüse in wenigen Minuten das Mehrfache ihres Gewichtes an Wasser ab. Diese Tätigkeit stellt eine bedeutende Arbeit dar, und diese Arbeit äußert sich denn auch in aufs 3—4fache vermehrtem Sauerstoffverbrauch[3]) und noch stärker vermehrter Kohlensäureproduktion[3]), vermehrter Lymphproduktion[4]) und vor allem vermehrter Durchströmung der Drüse mit Blut.[5]) Doch will ich von diesen Dingen erst später ausführlicher reden, wenn ich die Tätigkeit der Drüsen und die bei der Sekretion wirksamen Kräfte im Zusammenhauge bespreche. Sind doch gerade die Speicheldrüsen mit ihrer bequemen Innervation das geeignetste Objekt für diese Untersuchungen geworden (17. Vorlesung). Auch von der Rolle der Speicheldrüsen als Ausscheidungsorgan soll erst in Vorlesung 19 die Rede sein.

---

[1]) Henderson, The Amer. Journ. of Physiol., **3**, 19, 1899. — [2]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem., **12**, 163 (1887); O. Folin, ibid., **23**, 347 (1897); E. Holmgren, Malys J.-B. f. Tierchemie, **27**, 36 (1897). — [3]) J. Barcroft, Journ. of Physiol., **25**, 265 (1900); **27**, 31 (1901). — [4]) H. J. Hamburger, Zeitschrift f. Biol., **30**, 143 (1894); L. Asher und G. Barbera, ibid., **36**, 154 (1897); F. A. Bainbridge, Journ. of Phyisol., **26**, 79 (1900); J. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, I, 493 (1882). — [5]) Cl. Bernard, 1858.

Nur ein Punkt sei noch erwähnt. Die tätige Speicheldrüse ist reichlicher mit Blut durchströmt als die ruhende, und dasselbe gilt von den übrigen Verdauungsdrüsen. Auch ist bei jeder Sekretion und ebenso bei der Resorption im Darm [1]) der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe gesteigert. Die Verdauung kostet also Sauerstoff und Brennmaterial und erfordert einen Zustrom von Blut zu den Verdauungsorganen. Nun hat Joh. Ranke [2]) gefunden, daß die Unterleibsorgane überhaupt relativ sehr blutreich sind, und auf Grund dieser Untersuchungen über die „Blutverteilung und den Tätigkeitswechsel der Organe“ [2]) ist die Anschauung sehr populär geworden, der Organismus enthalte nicht genug Blut, um alle Organe in einer für ihre Tätigkeit hinreichenden Weise zu durchspülen; es könnten daher nur entweder das Gehirn oder die Muskulatur oder die Drüsen stark tätig sein. Die bekannte Erscheinung, daß viele Menschen nach Tische faul und weder zu geistiger, noch körperlicher Arbeit geneigt oder imstande sind, schien dadurch seine Aufklärung zu finden. Indessen fragt es sich, ob die Blutmengen, die von den tätigen Drüsen gebraucht werden, wirklich so groß sind, um ihr Fehlen an anderen Orten zu bemerken. Wir kennen heute eine Reihe von anderen Mechanismen, von denen die wechselnde Blutverteilung zwischen der Bauchhöhle und dem übrigen Körper abhängt [3]), so daß die Beweiskraft der Rankeschen Versuche fraglich ist. Bei der Nahrungsaufnahme und während der Verdauung steigt die Kohlensäureausscheidung und der Sauerstoffverbrauch des Körpers [4]), aber das kann nebenbei noch andere Gründe haben, als die Tätigkeit der Verdauungsorgane (vgl. Vorlesung 21 und 22). Vor allem aber ist es die Frage, ob die Steigerung des Umsatzes durch die Verdauung gegenüber dem Gesamtumsatz sehr ins Gewicht fällt. Ich habe einen Hund mit Ösophagusfistel fressen lassen und die Stickstoff- [5]) und Kohlensäureausscheidung [6]) dabei beobachtet. Dabei geraten die Speicheldrüsen und der Magen, vielleicht auch das Pankreas in Tätigkeit, ohne daß der Organismus wirklich Nahrung zugeführt erhält. Ich fand die Stickstoffausscheidung nicht, den Energieverbrauch um 3—4 Kalorien gesteigert. Dieser Wert ist natürlich in Wirklichkeit höher, da die Arbeit

---

[1]) T. G. Brodie, W. C. Cullis und W. D. Halliburton, sowie T. G. Brodie und H. Vogt, 7. internat. Physiologenkongreß 1907. — [2]) Leipzig, Engelmann, 1871. Referat Malys J.-B., Bd. I, an verschiedenen Stellen. — [3]) R. Magnus und R. Gottlieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **47**, 135 (1901); **48**, 262 (1901); E. Weber, Zentralbl. f. Physiol., **20**, 329 (1906). — [4]) C. Speck, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **2**, 405 (1874); J. v. Mering u. N. Zuntz, Pflügers Archiv, **15**, 634 (1877); **32**, 173 (1883); A. Magnus-Levy, ibid., **55**, 1 (1894); C. Voit, Zeitschr. f. Biol., **14**, 145 (1878); M. Rubner, ibid., **19**, 330 (1883); Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig und Wien 1902. — [5]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 9 (1905). — [6]) Derselbe, Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906).

des Darmes und der anderen Organe hinzukommt; auch die Arbeit des Magens bei einer den Bedarf deckenden Ernährung ist größer als bei einer Scheinfütterung von 3 Minuten Dauer. Die beobachtete Zahl von 3—4 Kalorien bedeutet eine Steigerung des minimalsten Ruhestoffwechsels um 9%, die wirkliche mag 20% und mehr betragen. Die Zahl ist hoch genug, um die Arbeit der Verdauungsdrüsen zu einem Faktor zu machen, der in den Gesamtausgaben unseres Körpers eine Rolle spielt, und ich werde sie seinerzeit mit diesen zu behandeln haben (Vorlesung 21). Aber die Verdauungsarbeit ist schwerlich groß genug, um in dem geschilderten Sinne den anderen Organen des Körpers Blut zu entziehen. Die Müdigkeit nach dem Essen muß andere Gründe haben.

---

5. Vorlesung.

Der Magensaft.

Meine Herren! Auf keinem anderen Gebiete der Verdauungsphysiologie waren die Ergebnisse von Pawlows Arbeiten, Pawlows Experimentierkunst und Pawlows Fragestellung so völlig umwälzend, wie für die Lehre von der Absonderung und der Zusammensetzung des Magensaftes. Vor Pawlow hat kein Physiologe reinen Magensaft in Händen gehabt, und kein Physiologe hatte eine Ahnung von dem kunstvollen Mechanismus, der die Magendrüsen in Tätigkeit setzte. Mit Ausnahme von Heidenhains histologischen Befunden haben alle Arbeiten, die vor Pawlow über den Magensaft und seine Absonderung gemacht worden sind, nur noch Interesse für den Historiker unserer Wissenschaft; ich will Sie deshalb nicht damit langweilen, sondern Ihnen sofort erzählen, wie sich die Tätigkeit der Magendrüsen nach den Arbeiten Pawlows[1]) und derer, die ihm gefolgt sind, darstellt.

Der Magen zerfällt, wie Sie schon in Vorlesung 2 gehört haben, anatomisch und funktionell in zwei Teile, von denen die Pars pylorica wesentlich motorische Eigenschaften hat; von ihrem Sekret wird später die Rede sein. Den eigentlichen Magensaft sezerniert nur der Fundusteil oder Hauptmagen. Seine innere, vielfach gefaltete Oberfläche ist von einer Schicht von Zellen überzogen, die den schleimbereitenden Zellen anderer Organe ähneln und einen alkalischen Schleim produzieren. In diese Wand aber münden nun lange, dünne Drüsen, die so dicht gedrängt stehen, daß sie etwa $^7/_8$ der Schleimhautmasse ausmachen, die Lab- oder Pepsindrüsen. Sie sind es, die den spezifischen, Salzsäure und Pepsin enthaltenden Magensaft sezernieren. Ihr Epithel ist denn auch ganz anders geartet als das der Oberfläche. Es besteht aus zwei Arten von Zellen, die

---

[1]) Zusammenfassung der auf dieses Gebiet bezüglichen Arbeiten seines Laboratoriums: J. P. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898, und Nagels Handbuch, Bd. II, S. 666 (1907).

Heidenhain[1]) Haupt- und Belegzellen genannt hat, und von denen, wie er äußerst wahrscheinlich gemacht hat, die Hauptzellen das Pepsin, die Belegzellen die Salzsäure produzieren. Die Drüsen sind von Lymphräumen umgeben, von Kapillaren umsponnen und besitzen vermutlich ein autonomes Nervensystem. Da also der Magensaft nicht wie der Speichel durch wenige große Gänge fortgeführt wird, sondern durch Tausende kleinerer Mündungen in den Magen strömt, war es schwer, ihn rein aufzufangen. Pawlow[2]) hat zwei Methoden ersonnen. Erstens hat er aus dem Fundusteile ein Stück der Wand so herausgeschnitten, daß es mit dem übrigen Magen nur noch durch seine Nerven zusammenhängt. Der übrige Magen wurde zugenäht, so daß er normal funktioniert, und aus dem isolierten Stück wurde ein nach außen mündender Blindsack gebildet, der sogenannte „kleine Magen“, dessen reines Sekret nach außen abgeleitet und aufgefangen wird. Direkt berühren kann der Inhalt des großen Magens die sezernierenden Zellen des kleinen Magens nicht, alle Wirkungen auf sie müssen also Fernwirkungen sein. Lokale Erregungen aber, die sich nicht in der ganzen Magenwand ausbreiten, sind bisher nicht beobachtet. So treffen die Impulse, die dem Magen auf nervösem oder auf dem Blutwege zugehen, in gleicher Weise den „kleinen Magen“, und er stellt ein genaues, nur verkleinertes Abbild der Tätigkeit des Gesamtmagens, d. h. natürlich nur seines Fundusteiles vor. Er gestattet nicht, die Gesamtmenge des Magensaftes zu bestimmen, aber seine Zusammensetzung und die relative Menge in den einzelnen Versuchen.

Bei der zweiten Operation bekommen die Hunde eine verschließbare silberne Kanüle durch die vordere Bauchwand in den Magen eingesetzt. Auf diese Weise wird alles von den Drüsen abgesonderte Sekret aufgefangen, aber es können nur die Einwirkungen von anderen Organen, bestimmte nervöse, mechanische und chemische Reize studiert werden. Der normale Einfluß der im Magen befindlichen Nahrung ist ausgeschaltet, wenigstens wenn man reinen Magensaft untersuchen will. Am wichtigsten ist diese Operation geworden in Verbindung mit Pawlows Ösophagotomie. Hier wird die Speiseröhre am Halse durchschnitten und beide Enden in die Wunde eingenäht. So operierte Hunde können fressen, aber die Nahrung fällt zum Halse heraus, ohne in den Magen zu kommen, so daß man reinen Magensaft erhalten kann, der auf die mit der Nahrungsaufnahme verknüpften Reize fließt. Weitere Ergänzungsoperationen zur Gastrostomie, die auch mit der

[1]) Vgl. betreffs der Histologie R. Heidenhain, Hermanns Handbuch d. Physiol., Bd. V, Teil 1, 1883. Physiologisch wichtige Dinge sind seitdem nur vereinzelt hinzugekommen. Für die neuere histologische Literatur vgl. R. Metzner in Nagels Handb. d. Physiol., II, 899, 1907; A. Noll, Ergebnisse der Physiologie, IV, 85 (1905). — [2]) J. P. Pawlow, Ergebnisse der Physiologie, 1902, Biochemie, 246.

Ösophagotomie kombiniert werden können, sind die Anlegung einer Duodenalfistel und die Anlegung[1]) einer Scheidewand im Magen, die den Fundus- vom Pylorusteil trennt; dann kann man Erregungen untersuchen, die dem Magen vom Darm oder vom Antrum pyloricum her zufließen. Unter den natürlichsten Bedingungen und ganz vollständig erhält man endlich das freilich mit Speisen vermischte Sekret, wenn man den Magen überhaupt nicht berührt, sondern unter Erhaltung der Reflexe von einer Duodenalfistel aus das aus dem Pylorus kommende Gemenge auffängt.[2])

Die Physiologie des menschlichen Magens konnte an einigen Patienten studiert werden, bei denen Ösophagusverschluß eine Gastrotomie erforderte, und die daher ein Analogon zu Pawlows zweiter Methode darstellten. Ja, in einem von Bickel[3]) untersuchten Falle bestand noch eine Ösophagusfistel am Halse und machte die Ähnlichkeit vollkommen. Ergänzend kommen hinzu die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen von Gesunden und Kranken mittelst der Schlundsonde. Doch sei zunächst vom Hunde die Rede.

Füttert man einen Hund mit durchschnittener Speiseröhre, so fällt das Gefressene, ohne den Magen zu erreichen, zur Halsöffnung heraus. Trotzdem beginnen nach 5 Minuten die Pepsindrüsen zu sezernieren. Das ist die „Scheinfütterung“ und ist der „psychische Magensaft“. Pawlow hat das Experiment im Jahre 1889 beschrieben[4]), aber es dauerte ziemlich 10 Jahre, bis die Physiologen seine Bedeutung erkannten und einsahen, daß damit die wichtigste Form der Erregung der Magendrüsen gefunden war. Die Sekretion des Magensaftes bei der Scheinfütterung erfolgt auf reflektorischem Wege. Die Erregung erreicht den Magen auf der Bahn der Nervi vagi; durchschneidet man sie, so bleibt sie aus; reizt man den peripheren Stumpf eines Vagus elektrisch, so tritt auch Sekretion ein. Nur müssen störende Erregungen anderer sensibler Nerven ausgeschaltet und dürfen die Herz- und Lungenäste des N. vagus nicht miterregt werden. Pawlow erreichte beides dadurch, daß er zunächst den einen N. vagus ausschaltete und dann den anderen durchschnitt, und mit der Reizung einige Zeit wartete, bis die Herzfasern degeneriert, die Magenfasern intakt waren. Unter diesen Bedingungen erfolgte die Sekretion der Pepsindrüsen auf elektrischen Reiz ebenso sicher, wie die der Speicheldrüsen. Ob der Vagus direkt auf die sezernierenden Zellen wirkt oder ob autonome Zentren in der Magenwand eingeschaltet sind, das ist nicht zu entscheiden; doch spricht

---

[1]) W. Gross, Arch. f. Verdauungskrankh., **12**, 507 (1906). — [2]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **45**, 185 (1905); O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581. — [3]) Bickel, Berliner klin. Wochenschr., 1905, S. 60; Kongreß f. innere Medizin, 1906; auch Münchener und Deutsche med. Wochenschr., 1907; H. Kaznelson, Pflügers Archiv, **118**, 327 (1907). — [4]) J. P. Pawlow u. E. O. Schoumow-Simanowsky, Zentralbl. f. Physiol., 1889, S. 113.

die Analogie für das letztere. Von einer Wirkung sympathischer Nerven auf die Sekretion ist nichts bekannt.

Viel weniger als von dem motorischen wissen wir von dem sensiblen Teil des Reflexes von den Sinnesorganen des Kopfes auf die Drüsen des Magens. Die Hunde bringen ihn mit auf die Welt.[1]) Denn wenn man neugeborene Hündchen, die noch nicht gesogen haben, ösophagotomiert und an die Zitzen der alten Hündin anlegt, so sezernieren sie Magensaft. Aber sie tun es, wenigstens nach einigen Tagen, auch dann, wenn sie an leeren Zitzen saugen, so daß der Geruch der Hündin oder die Bewegung des Saugens ebensogut die adäquaten Reize sein können, wie die Erregung der Geschmacksorgane. Bei erwachsenen Hunden ist Kauen ungenießbarer Gegenstände kein Reiz. Mit Sicherheit läßt sich reichliche Sekretion durch die Scheinfütterung hervorrufen. Doch sezernieren manche Hunde ebenso stark, fast alle jedenfalls deutlich, wenn man ihnen das Futter vorhält, sie danach springen läßt, ihren Appetit durch Erregung von Auge, Ohr oder Nase reizt. Vielleicht existiert analog wie bei den Speicheldrüsen ein „unbedingter" Reflex von der Nase oder der Mundschleimhaut, und das andere sind eingefahrene Assoziationen, vielleicht aber, und das ist Pawlows Annahme, wird die Erregung durch irgend einen mit der „Begierde nach Nahrung" zusammenhängenden „psychischen" Vorgang im Gehirn hervorgerufen, der seinerseits durch die Pforten verschiedener Sinnesorgane zugänglich wäre. Über Bahnen und Zentren dieser Dinge im Gehirn wissen wir nichts, doch lassen die Erfahrungen von Goltz an entgroßhirnten Hunden es als möglich erscheinen, daß dabei das Großhirn nicht unbedingt erforderlich ist.

Die Sekretion des Magensaftes fängt ungefähr 5 Minuten nach Beginn der Scheinfütterung an. Ob diese Latenzzeit auf Umsetzungen in den Epithelzellen oder auf verzögertem Durchgang durch das autonome Nervensystem beruht, ist unbekannt; doch wäre das letztere ohne Analogie. Die Sekretion überdauert den Reiz aber bedeutend, da sie nach einer Scheinfütterung von 5 Minuten 30 Minuten in unverminderter Stärke und 3—4 Stunden im ganzen andauert.[2]) Je stärker und je häufiger wiederholt der Reiz ist, d. h. je gieriger und schneller der Hund frißt, desto reichlicher strömt der Magensaft. Dagegen scheint die Art des Reizes ohne besonderen Einfluß zu sein, es wird vielmehr bei jeder mit starkem Appetit einhergehenden Fütterung gleich viel Saft sezerniert; etwaige Schwankungen entsprechen nur der Lebhaftigkeit des Appetits. Auch die Konzentration zeigt, wie ich gleich ausführen werde, kaum Differenzen. Wenn also, wie wir sehen werden, die Menge und die Art des Magensaftes bei

[1]) O. Cohnheim und F. Soetbeer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **37**, 467 (1903). — [2]) Vgl. auch R. Rosemann, Pflügers Archiv, **118** (1907).

verschiedener Nahrung variieren, so muß das auf anderen Einflüssen beruhen, und wir sehen denn auch den Magen außer durch den N. vagus vom Kopfe her noch auf anderen Wegen beeinflußt werden.

Die Drüsen des Hauptmagens sezernieren, wenn eine wässerige Lösung der Extraktivstoffe des Fleisches in das Antrum pylori kommt. Daß Fleischextrakt die Drüsen erregt, hatte Pawlow schon früher gefunden, doch haben erst jüngst Gross[1]) in Pawlows Laboratorium und Edkins[2]) die Lokalisation und Art dieses Reizes entdeckt. Die Erregung der Pepsindrüsen vom Antrum pylori her erfolgt auf dem Blutwege; behandelt man die zerriebene Schleimhaut des Antrum pylori mit einer wässerigen Lösung von Salzsäure, von Fleischextrakt oder von Pepton, so wird ein Stoff extrahiert, der ins Blut gebracht die Fundusdrüsen sezernieren läßt. Man muß sich also vorstellen, daß Fleischextrakt- oder Peptonlösungen im Pylorusteile des Magens resorbiert werden, beim Durchsetzen der Schleimhaut den betreffenden in ihr enthaltenen Körper aus seiner Vorstufe bilden und ihn nun mit ins Blut bringen, das ihn den Fundusdrüsen zuführt. Wir werden später bei der Pankreassekretion noch einen weiteren, genauer untersuchten derartigen Körper kennen lernen. Man nennt solche Stoffe nach Starlings[3]) Vorschlag Hormone. Diese chemischen Erreger oder Hormone sind wie alle bekannten Stoffe der inneren Sekretion keine Fermente oder Eiweißkörper, sondern kochbeständige, vermutlich relativ einfache, chemische Körper. Die Einwirkung erfolgt vielleicht direkt auf die sezernierenden Zellen, da Atropin, das die nervöse Drüsenerregung unterdrückt, hier wirkungslos ist. Fleischextrakt und Pepton an sich erregen die Magendrüsen nicht; wenn sie ins Blut oder in den Darm eingeführt werden, machen sie keine oder eine ganz unbedeutende Magensaftsekretion.[4])

Eine weitere, genau lokalisierte Einwirkung üben Fett und Seifen von der Schleimhaut des Duodenums aus. Daß fette Speisen die Magensaftsekretion herabsetzen, darauf hatten schon Erfahrungen am Menschen hingewiesen. Pawlow hat die Sekretionshemmung durch Fett am Hunde bewiesen und hat gefunden, daß die Wirkung nicht vom Magen selbst, sondern erst vom Duodenum ausgeht. So sezernierte[5]) der „kleine Magen“ bei Fütterung mit 400 *g* Fleisch in 4 Stunden

ohne Fett	mit Fett
52·1 *cm*³	17·9 *cm*³

Aber diese Hemmung zeigt sich nur in den ersten Stunden und schlägt später in ihr Gegenteil um. Denn Seifen, die ja im Duodenum

[1]) W. Gross, Archiv f. Verdauungskrankh., **12**, 507 (1906). — [2]) J. S. Edkins, Journ. of Physiol., **34**, 133 (1906). — [3]) W. M. Bayliss a. E. H. Starling, Ergebnisse der Physiologie, V, 664 (1906). — [4]) L. Popielski, Zentralbl. f. Physiol., **16**, 121 (1902). — [5]) Arbeit der Verdauungsdrüsen, S. 136.

aus den Fetten entstehen, bewirken im Gegensatz hierzu Erregung der Pepsindrüsen, Sekretion. Ob Hemmung und Erregung vom Duodenum aus auf nervösem oder auf dem Blutwege übertragen werden, ist nicht bekannt.

Meine Herren! Ich habe bisher nur von Fernwirkungen auf die Pepsindrüsen gesprochen, von der Mundhöhle, vom Antrum pylori, vom Duodenum. Ja, gibt es denn keine Sekretion, die von der Magenschleimhaut selbst ausgeht? Mit Sicherheit kennen wir keine. Auf mechanische Reize reagiert die Schleimhaut gar nicht. Brot, gekochtes Fleisch, Eiereiweiß bleiben, durch eine Fistel direkt in den Magen gebracht, dort einfach liegen; ebensowenig reagiert die Fundusschleimhaut auf Fleischextrakt. Aber es gibt noch einige Reize, die auf den Magen wirken, solange er in seinem normalen Zusammenhange mit dem Kopf und dem Pylorus steht, und von denen Pawlow noch nicht analysiert hat, ob sie direkt von der Magenschleimhaut oder von wo sonst sie wirken. Es ist das erstens Wasser: auf reines Wasser ist die Sekretion schwach und langsam; immerhin bewirken alle feuchten Speisen, selbst ohne Appetitsaft in den Magen gebracht, eine gewisse Sekretion. Stärker wirken Speichel, Pankreassaft und Galle. Dagegen wirken Salzlösungen, Lösungen von Säuren und Alkalien nicht stärker als reines Wasser[1]), stärkere Salzlösungen sogar hemmend.[2]) Sekretionserregend scheinen weiterhin Verdauungsprodukte des Eiweiß zu wirken. „Pepton" läßt ja, wie erwähnt, nach Edkins ebenso wie Fleischextrakt in der Pylorusschleimhaut den die Fundusdrüsen erregenden Stoff entstehen. Es wäre das eine äußerst zweckmäßige Reaktion, da die Verdauung des Eiweiß durch den „psychischen Magensaft" so zur weiteren Sekretion führte. Indessen ist dieser Punkt noch nicht klar, da durch die Eiweißverdauung leicht Extraktivstoffe frei werden können. Sichergestellt ist dagegen eine Hemmung, die von Traubenzucker und Rohrzucker in größerer Konzentration ausgeübt wird.[3])

Durch die Art der Erregung kann die Zusammensetzung des Saftes variiert werden. Das bezieht sich allerdings nicht auf den anorganischen Bestandteil des Saftes, die Salzsäure, deren Konzentration nur mit der Schnelligkeit der Sekretion zu- und abnimmt. Pawlow hält hier einen in den Eigenschaften der Drüsen beruhenden Zusammenhang zwischen Sekretionsgeschwindigkeit und Salzsäurekonzentration für denkbar, wie er von Speichel- und Schweißdrüsen bekannt ist. Wahrscheinlicher erscheint es ihm, daß die Unterschiede in der Azidität erst entstehen, wenn das Drüsensekret über die Magenoberfläche dahinläuft, und das langsamer sezernierte Sekret durch deren alkalischen Schleim mehr neutralisiert wird

[1]) Pawlow, N. Reichmann, Arch. f. Verdauungskrankh., **1**, 44 (1896). — [2]) M. Bönniger, Münchener med. Wochenschr., 1904, I, 53. — [3]) W. N. Clemm, Therapeutische Monatshefte, 1901, S. 403.

als das schnellere. Deutlich verschieden ist dagegen der Gehalt des Sekrets an organischen Bestandteilen und auch an ihrem wichtigsten, dem Pepsin, das zwar nicht exakt bestimmbar ist, dessen Menge aber, wie ich Ihnen später auseinandersetzen werde, einigermaßen geschätzt werden kann.

Die Pepsinsekretion wird vom Duodenum aus durch Fett gehemmt, so daß auf fetthaltige Speisen sich nicht nur weniger, sondern auch pepsinärmerer Saft ergießt. Die gegenteilige Wirkung hat Stärke; sie steigert, ohne selbst Sekretion zu bewirken, den Pepsingehalt eines durch andere Reize sezernierten Magensaftes beträchtlich. Die Stärkewirkung geschieht vielleicht auf der Vagusbahn, doch sind die Versuche noch nicht entscheidend.

Diese Verschiedenheit des Pepsingehaltes in einzelnen Magensäften ist von großem Interesse; beweist sie doch, daß die Drüsen einerseits Wasser und Säure, andrerseits Pepsin unabhängig voneinander sezernieren können, was mit dem histologischen Befund der zwei Zellarten ausgezeichnet übereinstimmt. Und sie ermöglicht die feinste Abstufung der Sekretion je nach den Bedürfnissen. Denn aus den beschriebenen Erregungen und Hemmungen kombiniert sich die Menge und Art des Saftes, die sich auf die einzelnen Nahrungsmittel ergießt.

Auf Wasser wird eine kleine Menge Magensaft sezerniert. Bei einer Scheinfütterung von 5 Minuten sah Pawlow 150 cm^3 in $3^1/_2$ Stunden sezerniert werden; bei lange fortgesetzter Scheinfütterung liefern große Hunde bis zu 1500 cm^3, 5—15 cm^3 pro Minute. Ähnliche Zahlen, mehrere 100 cm^3, erhielt Rosemann bei wiederholter Fütterung. 100 *g* feingehacktes Fleisch brauchen zu ihrer Verdauung $2^1/_2$ Stunden und 200—340 *g* Magensaft [1]), 50 *g* Fleisch, in Würfeln zerschnitten, über 200 *g*. Für die Sekretion des kleinen Magens gibt Pawlow für die drei hauptsächlich von ihm untersuchten Nahrungsmittel, Fleisch, Milch und Brot, folgende Tabelle [2]):

Stunden	Saftmenge in Kubikzentimeter			Verdauungskraft in Millimeter		
	Fleisch 200 *g*	Brot 200 *g*	Milch 600 cm^3	Fleisch	Brot	Milch
1	11·2	10·6	4·0	4·94	6·10	4·21
2	11·3	5·4	8·6	3·03	7·97	2·35
3	7·6	4·0	9·2	3·01	7·51	2·35
4	5·1	3·4	7·7	2·87	6·19	2·65
5	2·8	3·3	4·0	3·20	5·29	4·63
6	2·2	2·2	0·5	3·58	5·72	6·12
7	1·2	2·6	—	2·25	5·48	—
8	0·6	2·2	—	3·87	5·50	—
9	—	0·9	—	—	5·75	—
10	—	0·4	—	—	—	—

[1]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **45**, 185 (1905). — [2]) Arbeit der Verdauungsdrüsen, S. 44.

Die „Verdauungskraft“ ist an „Mettschen“ Röhrchen gemessen, d. h. dünnen Zylindern aus koaguliertem Eiereiweiß; die Zahlen geben in Millimetern an, wieviel von diesen Röhrchen bei gleicher Verdünnung wegverdaut ist. Die Menge des Magensaftes ist am größten bei Fleisch, da es den Appetit der Hunde am stärksten erregt, und da der durch die Verdauung freigewordene Fleischextrakt vom Antrum pylori aus einen neuen Reiz bildet. Bei Brot ist der erste Anstieg, der dem psychischen Magensaft entspricht, schwächer, und die Gesamtmenge ist daher geringer, doch zieht sich die Sekretion lange hin, es müssen also bei der Verdauung des Brotes irgendwelche erregende Substanzen frei werden. Vor allem aber bewirkt die im Brot enthaltene Stärke eine hohe Konzentration des Pepsins. Auf Milch ergießt sich im ganzen kaum weniger Saft als auf Brot, aber die Sekretion setzt wegen der hemmenden Wirkung des Fettes später ein, und die Pepsinkonzentration ist aus demselben Grunde noch schwächer als beim Fleisch; erst gegen Schluß steigt sie an (Seifenwirkung). Entrahmte Milch zeigt einen schnelleren Anstieg, Rahm eine noch viel schwächere Sekretion. Fette Speisen. Eigelb und fettes Fleisch bewirken ebenfalls eine langsame und geringe Sekretion, die erst in der 4.—5. Stunde reichlich wird, wenn das gespaltene Fett im Darm wirkt.

Meine Herren! Von allergrößtem Interesse ist nun die Frage, wieweit diese Befunde Pawlows vom Hunde auf den Menschen übertragen werden dürfen. Viele trugen Bedenken, den gierigen Fleischfresser einfach als Paradigma für den Menschen zu verwenden. Aber dem domestizierten Hund hat ja sein sparsamer Besitzer schon längst das Fleischfressen zum großen Teil abgewöhnt, er nährt sich im ganzen von denselben Dingen wie der Mensch. Er hat dieselben Fermente, histologisch sind die Drüsen gleich gebaut, so daß sehr vieles für die Übereinstimmung auch der Sekretionsverhältnisse sprach. Sichere Auskunft konnte natürlich nur der Versuch geben und dieser entschied, daß die Magensaftsekretion beim Menschen bis in alle Details den gleichen Gesetzen folgt wie beim Hunde. Zunächst wurde von Hornborg[1]), Umber[2]), Bogen[3]) und vor allem von Bickel[4]) an Patienten mit Ösophagusstenose und Magenfistel, von Schreuer und Riegel[5]) und Bulawinzeff[6]) auch an Gesunden festgestellt, daß der Eßakt reichliche Magensaftsekretion bewirkt. Direkt in den Magen eingeführte Speisen bleiben dort unverdaut liegen[7]). Appetitlosigkeit und Ermüdung

[1]) F. A. Hornborg, Skandinavisches Archiv f. Physiol., **15**, 209 (1904). — [2]) F. Umber, Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 3. — [3]) H. Bogen, Pflügers Archiv, **117**, 150 (1907). — [4]) A. Bickel, Deutsche med. Wochenschr., 1906; Kongreß f. innere Medizin, 1906; Deutsche und Münchener med. Wochenschr., 1907; H. Kaznelson, Pflügers Archiv, **118**, 327 (1907). — [5]) M. Schreuer und A. Riegel, Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie, **4**, 462 (1901). — [6]) A. Bulawinzeff, Hermanns Jahresbericht, 1903, S. 211. — [7]) E. Biernacki, Zeitschr. f. klin. Medizin, **21**, 97 (1892); A. Reizenstein, Münchener med. Wochenschr., 1905, I, 551.

verringern die Sekretion, schon der Anblick oder Geruch der Speise läßt Magensaft strömen, auch eingeübte Assoziationen sind wirksam, und alle wohlschmeckenden Stoffe haben übereinstimmenden Effekt. Beim menschlichen Säugling ruft Saugen an der Mutterbrust Sekretion hervor.[1]) Also alles wie beim Hunde. Nur sind, wenigstens in den bisher vorliegenden Versuchen, die Schwankungen viel größer als beim Hunde, was wohl auf die komplizierteren psychischen Hemmungen des Menschen zu beziehen ist. Für die anderen Einwirkungen auf die Pepsindrüsen von der Schleimhaut des Antrum pylori oder des Duodenums fehlen Untersuchungen an Menschen. Nur für die Gesamtmenge des Saftes, der auf die einzelnen Speisen ergossen wird, besitzen wir Material durch die zahlreichen Untersuchungen ausgeheberten Mageninhaltes, ein Material, das freilich wegen der komplizierten Magenmotilität schwer zu beurteilen ist. Ich habe Ihnen ja früher geschildert, wie im Fundus ein Speiseklumpen liegt, wie er nur außen verflüssigt, und das Verflüssigte sofort in das Antrum pylori abgeschoben und von dort weiterbefördert wird. — Vom Darm her wird durch den gleichen Reiz Fett die Sekretion und die Entleerung des Magens verlangsamt; die Salzsäure des Magensaftes selbst reguliert vom Antrum pylori her die weitere Sekretion, vom Darm her den Schluß und — vermittelst der alkalischen Sekrete — die Wiedereröffnung des Pylorus. So kommt es, daß schließlich die Entleerung des Inhaltes, sei es durch Resorption im Antrum pylori, sei es durch Wegtransport durch den Pylorus, und die Sekretion im gleichen Tempo erfolgen. Dieser Parallelismus zwischen Entleerung und Sekretion des Magens ist ein sehr vollkommener und er bleibt auch bei ziemlich erheblichen Mobilitätsstörungen noch bestehen. Strübe[2]) bestimmte die Menge von Salzsäure, die in einem bestimmten Moment bei gleicher Nahrung gerade an das zu verdauende Eiweiß gebunden war, und fand diese selbst bei den meisten Magenkrankheiten recht konstant. Flüssigen Inhalt, den man mit der Sonde aushebern kann, enthält der Magen nur an der Außenseite des Fundus und im Antrum pylori, gewöhnlich nur einige Kubikzentimeter. Daraus die Sekretion des Magensaftes zu bestimmen, erfordert eine komplizierte Berechnung, so wie wenn man die Wassermasse eines strömenden Flusses aus der momentan in einem einzelnen Querschnitt enthaltenen bestimmen will. Immerhin läßt sich, wie Pfaundler[3]) und Sahli[4]) gezeigt haben, wenn man die Entleerungszeit kennt und wenn man die Magenmotilität richtig berücksichtigt, die Rechnung einigermaßen durchführen, und es läßt sich dann aus den Unter-

[1]) M. Pfaundler, 16. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk., S. 38 (1899); O. Cohnheim und F. Soetbeer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **37**, 467 (1903). — [2]) Mündliche Mitteilung von Herrn Dr. M. Strübe-Köln. — [3]) M. Pfaundler, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, **65**, 255 (1900). — [4]) H. Sahli, Berliner klin. Wochenschr., 1902, 349 u. 382; F. Seiler, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, **71**, 269; **72**, 567 (1902); **81**, 551 (1904).

suchungen von Martius und Lüttke[1]), Pfaundler, Sahli und Seiler und Kornemann[2]), weniger genau auch aus denen von Schüle[3]) und Verhaegen[4]) ersehen, daß der Sekretionsverlauf des Magensaftes beim Menschen mit dem beim Hunde übereinstimmt. So haben wir auf Brot, Fleisch und Brei den raschen initialen Anstieg mit dem Maximum um das Ende der 1. Stunde, der für alle untersuchte Nahrung im wesentlichen gleich ist; wir haben die Verminderung der Sekretion durch Milch und andere Fette[5]), durch Chlornatrium[6]), durch Zucker[3]), wir haben die Wirkungslosigkeit von Eiweißkörpern, die ohne Extraktivstoffe eingeführt sind[7]), die Wirkungslosigkeit von Alkali und Säure[8]), wie die schwache Reizwirkung von reinem Wasser. Die Azidität schwankt kaum, der relative Pepsingehalt ist nicht genügend untersucht.

Am nächsten scheinen der Wirklichkeit die Zahlen von Pfaundler zu kommen:

Auf das Probefrühstück — 25 *g* Semmel, 250 *g* Tee — wurden sezerniert

in der	1.	halben	Stunde	65 cm^3
„ „	2.	„	„	35 „
„ „	3.	„	„	6 „
				106 cm^3

Auf eine Probemahlzeit — 250 *g* Bouillon, 75 *g* Weißbrot, 130 *g* Fleisch, 260 *g* Kartoffelpüree, 250 *g* Wasser — wurden sezerniert

in der	1.	Stunde	266 cm^3
„ „	2.	„	188 „
„ „	3.	„	110 „
„ „	4.	„	32 „
			596 cm^3

Wir können mit Bestimmtheit sagen, daß in allem Wesentlichen die Sekretion des menschlichen Magensaftes den Gesetzen gehorcht, die wir beim Hunde kennen gelernt haben, und wir dürfen daher umgekehrt für die Ernährung des Menschen die Kenntnisse verwerten, die uns Pawlows Experimentierkunst gewonnen hat. Tatsächlich hat die Medizin empirisch

---

[1]) F. Martius und F. Lüttke, Die Magensäure des Menschen. Stuttgart 1892. — [2]) H. Kornemann, Archiv f. Verdauungskrankh., 8, 367 (1902). — [3]) A. Schüle, Zeitschr. f. klin. Medizin, **28**, 461; **29**, 49 (1895). — [4]) A. Verhaegen, La Cellule, 12—15 (1896—1898). — [5]) F. Moritz, Zeitschr. f. Biol., **42**, 565 (1901); C. A. Ewald und J. Boas, Virchows Archiv, **101**, 325; **104**, 271 (1886). — [6]) M. Bönniger, Münchener med. Wochenschr., 1904, S. 53. — [7]) G. Lang, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, **78**, 302 (1903). — [8]) Heichelheim und Kramer, Münchener med. Wochenschr., 1904, I, 330.

von vielem Gebrauch gemacht, das wir erst jetzt verstehen. Sie hat Rahm und Eigelb gegeben, um die Sekretion des Magensaftes zu beschränken, und die verdauungfördernde Wirkung der Bouillon und des Fleischextrakts ist seit langem bekannt. Vor allem aber hat uns Pawlow durch die Entdeckung des psychischen Magensaftes die Bedeutung des Appetits physiologisch verstehen gelehrt. Wir wissen heute, daß die Appetitlosigkeit kein bloß subjektiv unangenehmes Symptom ist, sondern von objektiven Mißständen gefolgt sein kann, von mangelnder Magensaftsekretion und Verdauungsstörungen. Wir wissen heute, daß Wohlgeschmack und Behagen beim Essen keine verwerflichen Wünsche von Schlemmern sind, sondern physiologisch wohlbegründete Forderungen. Ich überlasse es Ihnen, meine Herren, die weiteren Folgerungen für das tägliche Leben zu ziehen, ich werde auch später in anderem Zusammenhange noch mehrmals auf den Appetit zu sprechen kommen (Vorlesung 15 und 21).

Hier nur noch einige Worte darüber, wieweit sich die einzelnen Erregungen der Magensaftsekretion vertreten können. Wenn man Hunden beide Vagi am Halse durchschneidet, fällt die „psychische Sekretion" fort, es treten schwere Störungen der Magenverdauung auf[1]), und doch ist es Pawlow und Katschkowsky[1]) gelungen, solche Hunde am Leben zu erhalten. Dasselbe gelang Aldehoff und v. Mering[2]), die freilich die Vagi oberhalb des Zwerchfells durchschnitten, wobei nicht alle Verbindungen getroffen zu sein brauchen. Zunächst war die Sekretion des Magensaftes sehr vermindert, dann nahm sie aber soweit zu, daß sie für die Verdauung genügte, so daß eine gewisse Adaptation des Magens, vielleicht eine Verstärkung der anderen Erregungen denkbar ist. Auch Beobachtungen an Kranken, die ohne Appetit essen oder mit der Sonde gefüttert werden und doch leidlich verdauen, lassen sich vielleicht in demselben Sinne deuten, obwohl hier wahrscheinlich hauptsächlich eine Vermehrung der Pankreassaftsekretion den Mangel ersetzt (vgl. Vorlesung 3).

Hand in Hand mit der Sekretion des Magensaftes gehen histologische Veränderungen der sezernierenden Zellen, die Heidenhain[3]) entdeckt hat. Doch sind die Beobachtungen lange nicht so eindeutig wie an den Speicheldrüsen. Gleichzeitig nimmt, parallel mit der Sekretion, der

---

[1]) P. Katschkowsky, Pflügers Archiv, **84**, 6 (1901). Daselbst steht eine höchst interessante historische Übersicht über die Wirkung der Vagusdurchschneidung. — [2]) G. Aldehoff und J. v. Mering, Kongreß f. innere Med., 1899, S. 333. — [3]) R. Heidenhain, Hermanns Handbuch, Bd. V, Teil 1, S. 143 (1883). Neuere Histologie bei R. Metzner, Nagels Handb. d. Physiol., Bd. II, 1907, und A. Noll, Ergebnisse der Physiologie, **4**, 85 (1905).

Fermentgehalt ab[1]), um später wieder anzusteigen; bei länger dauerndem Hunger scheint der Gehalt abzunehmen, doch konnte ein hungernder Hund 17 Tage lang täglich Magensaft von normalem Pepsingehalt produzieren.[2]) Die ruhende Magenschleimhaut enthält 0·74% Chlornatrium und Chlorkalium, d. h. viel mehr als alle anderen Organe und das Serum. Im Laufe der Sekretion sinkt der Gehalt auf 0·71%, bleibt also immer noch hoch.[3]) Auf welche Weise die Drüsen aus dem neutralen Blutserum die starke Salzsäure bereiten, das wissen wir nicht. Wir wissen nur, daß dazu ein Arbeitsaufwand erforderlich ist, der zwar nicht für den isolierten Magen, wohl aber für die gesamte Verdauungsarbeit bei der Scheinfütterung gemessen ist und bei einer Aufnahme von 50 *g* Fleisch doch schon 3—4 Kalorien beträgt.[4]) Im Lumen des Magens sammelt sich dabei Kohlensäure von erheblicher Spannung an.[5]) Diese Energieentwicklung erfolgt vielleicht auf Kosten von stickstoffhaltigem Material; wenigstens ist das aus dem tätigen Magen abströmende Blut sehr reich an Ammoniak.[6]) Versuche, den Stickstoffumsatz bei der Tätigkeit des Magens direkt zu messen, haben indessen noch nicht zu übereinstimmenden Resultaten geführt.[7]) — Wir kennen ferner einige der Bedingungen der Arbeit der Pepsindrüsen. Sie entnehmen ihr Material natürlich dem Blute; das Blutserum aber hält seinen Gehalt an Wasser und an Salzen unbedingt fest und deckt auch die größten Ausgaben des Magens an Wasser und an Chloriden aus den Wasser- und Salzreservoiren des Körpers. Durstende Tiere sezernieren daher keinen oder wenig Magensaft[8, 9]), Entziehung von Chlor läßt die Magensaftsekretion versiegen[9, 10]); die Entnahme der Säureionen aus dem Blute wird für gewöhnlich durch die rasch hinterher erfolgende Sekretion der alkalischen Sekrete von Pankreas, Leber und Darm und die bald einsetzende Resorption im Darm wieder ausgeglichen. Wird aber bei der Scheinfütterung der saure Saft nach außen geleitet ohne gleichzeitige Pankreassekretion, so entfernt die Niere das überschüssige Alkali, an Kohlensäure gebunden, aus dem Blute, der Harn enthält reichlich Soda.[11])

---

[1]) P. Grützner, Pflügers Archiv, **16**, 105 (1878); **20**, 395 (1879); F. Bengen und G. Haane, ibid., **106**, 267 (1905). — [2]) J. P. Pawlow, Ref. Arch. f. Verdauungskrankheiten, **4**, 78 (1898). — [3]) M. Nencki und E. O. Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **34**, 313 (1899). — [4]) O. Cohnheim, Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906). — [5]) N. P. Schierbeck, Skandinav. Arch. f. Physiol., **3**, 437 (1891). — [6]) M. Nencki, J. P. Pawlow und J. Zaleski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **37**, 26 (1898); **38**, 215 (1898); S. S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem., **25**, 448 (1898). — [7]) N. W. Rjasantzeff, Malys J.-B., **26**, 349 (1896); Arch. des Sciences biol. de St. Pétersbourg, **4**, 393; O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 9 (1905); Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906). — [8]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **45**, 185 (1905). — [9]) J. P. Pawlow, Ref. Arch. f. Verdauungskrankh., **4**, 78 (1898). — [10]) Br. Mester, Zeitschr. f. klin. Med., **24**, 441, 1894. — [11]) E. O. Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **33**, 336 (1894).

Eine vorübergehende leichte Alkaleszenz des Harnes ist bekanntlich auch beim Menschen nach reichlicher Mahlzeit zu beobachten. Ersetzt man das Kochsalz der Nahrung durch Bromnatrium, so geht Bromwasserstoffsäure in den Magen über, während Jodnatrium nicht zerlegt werden kann.[1])

Über die Menge des Magensaftes habe ich schon einiges gesagt. Sie ist sehr bedeutend, nach Tobler[2]) bei Fütterung des Hundes mit 100 *g* gehacktem Fleisch 3mal so groß als die Menge des Verzehrten, bei unzerkleinertem Fleisch noch größer.[3]) Wenn sie proportional der Nahrungsmenge steigt, was nach einigen Zahlen Pawlows möglich ist, würden also bei reichlicher Fütterung ganz enorme Quantitäten herauskommen. Doch scheint die Gesamtsekretion bei kleinen Mengen relativ größer zu sein.[3]) Und beim Menschen ist nach den oben angeführten Arbeiten die Menge gewiß nicht kleiner. Pfaundler berechnet für das Probefrühstück über 100, die Probemahlzeit 600 cm^3 Magensaft. Die Probemahlzeit ist Krankenkost; nimmt man für den gesunden Menschen bei gewöhnlicher Nahrung 1·5 *l* im Tage an, so wird man eher unter der Wirklichkeit bleiben als darüber. 1·5 *l* Magensaft enthalten mindestens 7 *g* Chlor als Salzsäure. Rechnet man die Verdauungssekrete Speichel, Magensaft, Pankreassaft, Galle, Darmsaft zusammen, so kommen mindestens 5 *l* am Tage heraus. Der Mensch enthält etwa 3 *l* Blutserum mit 11 *g* Chlor. Von dem Wasser des Blutes wird am Tage mindestens die Hälfte zu Magensaft, das Anderthalb- bis Zweifache zu Verdauungssekret überhaupt, von dem Chlor des Blutes passieren zwei Drittel den Magen. Sie sehen, meine Herren, wie genau die Regulationsvorrichtungen des Körpers arbeiten müssen, um die Zusammensetzung des Blutes konstant zu erhalten (vgl. Vorlesung 18 u. 19).

Der Magensaft.

Reiner Hundemagensaft[4]) ist eine helle, dünnflüssige, stark saure Flüssigkeit von weniger als 1 % festen Bestandteilen, einem spezifischen Gewicht von 1·003—1·0059 und einer Gefrierpunktserniedrigung[5]) von — 0·61° C. Da er über die mit alkalischem Schleim bedeckte Magenoberfläche läuft, enthält er meist Schleimflöckchen. Die ersten aus einer Fistel ablaufenden Portionen, oder auf schwache Reize von kranken Tieren abgesonderte, spärliche Sekrete können stark schleimig und viel weniger sauer sein. Der Magensaft enthält:

---

[1]) M. Nencki und E. O. Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **34**, 313 (1894). — [2]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **45**, 185 (1905). — [3]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907. — [4]) E. O. Schoumoff-Simanowsky, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **33**, 336 (1894); M. Nencki und N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 291 (1901). — [5]) H. Friedenthal, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1900, 181.

1. 0·46—0·58% Salzsäure, das reine Sekret der Fundusdrüsen die letztere, höhere Zahl.

2. Pepsin, das altbekannte Ferment, das Eiweißkörper bei saurer Reaktion bis zu Peptonen, aber nicht bis zu den letzten Spaltungsprodukten zerlegt.

3. Lipase, ein fettspaltendes Ferment, das Volhard[1]) entdeckt hat, und das bei schwach saurer Reaktion emulgierte Fette in Glyzerin und Fettsäuren zerlegt

4. Ein sogenanntes Nukleoproteid, eine Verbindung oder ein Gemenge von Eiweiß, Nukleinsäure und Lezithin, das an sich keine Funktion zu haben scheint, das aber irgend etwas mit dem Pepsin und seiner Sekretion zu tun hat. Seine Menge ist proportional der des Pepsins und seine Löslichkeitsverhältnisse sind sehr ähnlich. Es hat daher Pawlow dazu gedient, um die Menge des Pepsins in verschiedenen Magensäften zu schätzen, und Nencki und seinen Mitarbeiterinnen und Pekelharing[2]), um das Pepsin durch Dialyse, Verdünnen oder Ammonsulfat darzustellen.

5. Enthält der Magensaft anorganische Bestandteile, Magnesia, Ammoniak, Eisen, Phosphorsäure und Rhodanwasserstoffsäure. Für die verdauende Funktion kommen diese Körper nicht in Betracht; vielleicht spielen sie eine Rolle bei der Bildung und Sekretion des Pepsins (vgl. Vorlesung 8 u. 17), vielleicht sind sie Produkte des intermediären Stoffwechsels, die durch den Magensaft ausgeschieden werden. Von der Ausscheidung durch den Verdauungskanal werde ich später im Zusammenhange reden (Vorlesung 15).

Reiner menschlicher Magensaft, so wie ihn Umber[3]) und Bickel[4]) untersucht haben, hat genau die Eigenschaften des Hundemagensaftes, vor allem auch denselben hohen Salzsäuregehalt, und nur seine mangelnde Reinheit, seine Verdünnung mit Schleim, mit Speichel und mit Speiseresten hat es verschuldet, daß früher immer von einer Salzsäurekonzentration von nur 0·35% die Rede war. Seiler[5]) und Verhaegen[6]) haben in ihren noch nicht ganz reinen Säften Werte von 0·44—0·48% gefunden.

Von den Fermenten des Magensaftes und ihrer Wirkung werde ich später zu reden haben. Dagegen sei hier gleich die Salzsäure besprochen,

---

[1]) F. Volhard, Münchener med. Wochenschrift, 1900, I, S. 141 u. 195; Zeitschr. f. klin. Med., **42**, 414; **43**, 397, 1901; Malys Jahresber. f. Tierchemie, **32**, 400, 1902; W. Stade, Hofmeisters Beitr., **3**, 291, 1902 (auch Gießener Dissert., 1902); A. Zinsser, ebenda, **7**, 31, 1905; A. Fromme, ebenda, **7**, 51, 1905; E. Laqueur, ebenda, **8**, 281 (1906); A. Falloise, Arch. internat. de Physiologie, **3**, 396 (1906). — [2]) C. Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **22**, 333 (1896); **38**, 8 (1902). — [3]) F. Umber, Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 3. — [4]) A. Bickel, Berliner klin. Wochenschr., 1905, S. 60; Kongreß f. innere Medizin, 1906; Deutsche med. Wochenschr., 1906. — [5]) F. Seiler, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, **71**, 269 (1901). — [6]) A. Verhaegen, La Cellule, 12—15 (1896—1898).

deren Auftreten im Magen die Physiologen seit langem beschäftigt hat. Da außerdem das Vorhandensein oder Fehlen der Salzsäure im Magen diagnostische Bedeutung besitzt, und da menschlicher Mageninhalt so leicht zu beschaffen ist, hat die Literatur über die Magensalzsäure Riesendimensionen angenommen. Aber trotzdem, daß ihr Vorkommen mindestens seit den Untersuchungen von Bidder und Schmidt im Jahre 1852 sicher war, hat es der sorgfältigen Untersuchungen von Martius und Lüttke[1]) und von Sjöqvist[2]) und der Pawlowschen Methodik bedurft, um festzustellen, daß der Magen außer dem Nukleoproteid und den Fermenten nur reine Salzsäure, und zwar in einer Konzentration von 0·5% und darüber abgesondert. Der Grund war, daß man keinen reinen Magensaft in Händen hatte. Der Magensaft wird durch Magenschleim, Speichel, Getränke und Speisen verdünnt und ist auf diese Verdünnung bereits eingestellt, da das Optimum für die Wirkung des Pepsins bei einer etwa $^1/_{10}$ normalen Salzsäure liegt (0·365%), während der sezernierte Saft 0·5—0·6% enthält. Normaler Mageninhalt, d. h. das, was sich bei der Durchmischung im Antrum pylori schließlich bildet, und was man daher aus einer Duodenalfistel auffangen kann, entspricht ungefähr einer $^1/_{10}$ normalen Salzsäure.[3]) Bei dem Aushebern bekommt man meist eine ähnliche Zusammensetzung. Dazu kommt die Neutralisation durch die Karbonate des Speichels, die Phosphate der Milch, durch pflanzensaure Alkalien. Aber die eigentliche Schwierigkeit liegt in dem Verhalten der Salzsäure zu den Eiweißkörpern des Mageninhaltes, die ja außer in Zucker, Speck, Butter oder Öl in allen Nahrungsmitteln enthalten sind. Ich werde später von der eigentümlichen chemischen Doppelnatur der Eiweißkörper zu reden haben, die es bedingt, daß sie, obgleich neutrale Körper, mit Säuren Salze bilden. Es ist das große Verdienst von Sjöqvist[2]), den Charakter dieser Salze erkannt zu haben: sie sind eigentlich neutrale Salze, unterliegen aber in wässeriger Lösung der sogenannten hydrolytischen Dissoziation, d. h. es wird, in welchen Mengenverhältnissen Salzsäure und Eiweiß zueinander stehen mögen, immer ein gewisser Anteil der Salzsäure in Freiheit gesetzt. Daher kommt es, daß salzsaures Eiweiß, auch wenn die beiden Komponenten in äquivalenten Mengen vorhanden sind, doch sauer reagiert, so gut wie neutrales kohlensaures Natron alkalisch. Versucht man in Gegenwart von salzsaurem Eiweiß Salzsäure zu titrieren, so wird in dem Maße, wie man Natronlauge hinzufügt und dadurch Salzsäure neutralisiert, neue Salzsäure durch Hydrolyse frei. Der Umschlag erfolgt nicht an dem chemisch neutralen,

---

[1]) Martius u. Lüttke, Die Magensäure des Menschen. Stuttgart 1892. — [2]) J. Sjöqvist, Skandinavisches Archiv f. Physiol., **5**, 277 (1894); **6**, 255 (1895); Zeitschr. f. klin. Medizin, **32**, 451 (1896). — [3]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907.

sondern an einem Punkt, der von der relativen Affinität des Eiweißkörpers und des Indikators abhängt: Lackmus, Phenolphthalein, Rosolsäure geben die ganze Salzsäure an, so als ob das Eiweiß gar nicht vorhanden wäre; Phlorogluzin-Vanillin (Günzburgs Reagens) und Tropäolin (Rollet-Boas' Reagens) geben einen Wert, der dem mit physikalischen Methoden ermittelten neutralen Punkt nahe liegt[1]); Kongorot und andere liefern Werte, die dazwischen liegen.

Im Magen sind nun neben der Salzsäure des Magensaftes salzsaures Eiweiß, salzsaure Albumosen und Peptone vorhanden, man erhält mittelst Phenolphthalein etc. eine hohe Azidität, während Tropäolin und Phlorogluzin-Vanillin, die sogenannten Indikatoren für freie Salzsäure, gar keine oder eine viel geringere Azidität anzeigen. Ehe diese Verhältnisse durch Sjöqvist klargestellt wurden und seine Ansichten Boden gewannen, wußte man nicht, was man mit der Differenz anfangen sollte. Teils nannte man sie „gebundene Salzsäure", über deren funktionellen Wert man stritt, teils vermutete man das Vorhandensein organischer Säuren an Stelle oder neben der Salzsäure. Wenn in pathologischen Fällen kein oder wenig Magensaft sezerniert wird und gleichzeitig die Entleerung gehemmt ist, hat man durch bakterielle Zersetzung entstandene Milchsäure gefunden, aber die Häufigkeit dieses Vorkommens weit überschätzt, bis dann Penzoldt[2]) Boas[3]), Langguth[4]), Strauss[5]) u. a. feststellten, daß der normale Magen niemals, der pathologische äußerst selten andere Säuren als Salzsäure enthält, und daß somit für Methoden, die Salzsäure im Mageninhalt allein zu bestimmen, kein Bedürfnis vorliegt. Will man nur die Konzentration der sezernierten Salzsäure in einer Portion Mageninhalt wissen, so genügt es, ihn mit Rosolsäure oder mit Phenolphthalein als Indikator zu titrieren. Indessen hängt die Menge der Salzsäure im menschlichen Mageninhalt, das ergibt sich aus dem erörterten Zusammenwirken von Sekretion und Entleerung, ja nicht nur von der Menge und der Zusammensetzung des Sekretes ab. Sie wird ebensogut von der Menge und Art der Speise, von der Schnelligkeit und Art der Resorption, der Schnelligkeit der Entleerung durch den Pylorus und vor allem von der Anordnung des Mageninhaltes bedingt. Um einen Anhaltspunkt zur Beurteilung der Magenfunktionen zu haben, hat man sich beim Menschen auf bestimmte Normaluntersuchungen geeinigt. Man titriert den mit der Sonde gewonnenen Mageninhalt zunächst mit Phenolphthalein: das ist die Gesamtazidität, die also aus Salzsäure besteht, die

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **33**, 489 (1896); O. Cohnheim und H. Krieger, Zeitschr. f. Biol., **40**, 95 (1900). — [2]) F. Penzoldt, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, **53**, 209 (1893). — [3]) J. Boas, Zeitschr. f. klin. Medizin, **25**, 285 (1894). — [4]) F. Langguth, Archiv f. Verdauungskrankh., **1**, 355 (1896). — [5]) H. Strauss, Berliner klin. Wochenschr., 1896, 385.

entweder gar nicht oder nur durch Eiweiß neutralisiert ist. In ganz seltenen Fällen können daneben wohl auch einmal organische Säuren auftreten. Und man titriert weiterhin die freie Salzsäure, das ist also der Überschuß der Salzsäure über die basischen Affinitäten des Eiweiß. Unter Umständen kann man auch umgekehrt deren Überschuß über die Salzsäure, das Salzsäuredefizit, bestimmen, indem man sieht, wieviel Salzsäure man zu einer gegebenen Portion hinzusetzen muß, bis die Reaktionen auf freie Salzsäure auftreten. Die Zahlen bedeuten gewohnheitsmäßig die Menge $\frac{n}{10}$ Natronlauge, die zu 100 cm^3 Mageninhalt hinzugesetzt werden müßte. Die freie Salzsäure wird auch in Prozenten angegeben.

Gebräuchlich sind:

1. Das Probefrühstück, das aus Tee ohne Milch und Zucker und einem Weißbrötchen besteht. Nach einer Stunde soll der mit der Sonde exprimierte Mageninhalt ein dünner Brei sein, 50—70 Gesamtazidität und 20—30 freie Salzsäure enthalten.

2. Die Probemahlzeit, bestehend aus einem Teller Schleimsuppe, 150 *g* Beefsteak, Kartoffelpüree, einem Brötchen, einem Glas Wasser. Nach drei Stunden soll der fast ganz verflüssigte Mageninhalt eine Gesamtazidität von 70—100 und freie Salzsäure von 20—30 aufweisen.

3. Die Probe nach Sahli[1]): 25 *g* Mehl und 15 *g* Kochbutter werden geröstet und mit 3·5 *g* Kochsalz und 350 Wasser versetzt. Davon werden 300 cm^3 genommen und nach 1 Stunde der Magen ausgespült. Durch die Bestimmung von Fett und Säure lassen sich die Menge des Saftes und der Speise trennen. Nach 1 Stunde soll der Magen noch 50—60 cm^3 Suppe und ebensoviel oder etwas mehr Magensaft von 0·32—0·44% Salzsäure enthalten.

Der Mageninhalt, der beim Hunde aus dem Pylorus kommt, hat bei Fleischfütterung einen Salzsäuregehalt von etwa 0·36% und enthält keine freie Salzsäure.

Ist die Konzentration der Salzsäure größer oder kleiner, so bezeichnet man das als Hyper- oder Hypazidität. Hyperazidität kann zustande kommen durch vermehrte Sekretion eines normalen Saftes, durch verminderte Schleimabsonderung, durch verlangsamte Fortschaffung bei gleichbleibender Sekretion, durch verzögerte Pepsinverdauung und dadurch bedingtes geringeres Freiwerden der basischen Affinitäten. Kreidl und Müller[2]) beobachteten „Hyperazidität" nach Entfernung der Magenmuskulatur. Hypazidität kann ihre Ursache zwar in verminderter Sekretion überhaupt oder in Sekretion eines zu schwach sauren Sekretes haben,

---

[1]) F. Seiler, Deutsches Arch. f. klin. Med., **71**, 269 (1901). — [2]) (A. Kreidl und) A. Müller, Pflügers Archiv, **116**, 163 u. 171 (1907).

aber auch vermehrte Schleimsekretion oder vermehrte Absonderung des alkalischen Pylorussekretes kann die Ursache sein, und es braucht nur die Entleerung des Magens verlangsamt zu sein, um die Konzentration der Salzsäure durch mechanische Verdünnung und durch chemische Neutralisation sinken zu lassen. Ob die Konzentration der Salzsäure im Sekrete sich überhaupt häufig ändert, ist noch nicht sicher. Pawlow und Sawriew[1]) riefen bei Hunden durch Eis, heißes Wasser, Sublimat, Senföl etc. akute Magenkatarrhe hervor; dabei versiegte zunächst die Salzsäuresekretion ganz, und der Magen sonderte nur Schleim ab. Dann folgte eine Periode der Hypazidität, darauf der Hyperazidität und endlich ein Zustand, wobei anfangs zu viel, im ganzen aber zu wenig abgesondert wurde. Die Störungen betrafen weniger die Konzentration als die Menge des Magensaftes. Sie sehen, meine Herren, wie kompliziert die Beurteilung des Magenchemismus selbst nach genauer Salzsäurebestimmung noch ist.

Außer der verdauenden Wirkung hat die Salzsäure des Magens noch die Funktion, eine stärkere Bakterienentwicklung im Magen zu verhindern. Réaumur soll der erste gewesen sein, der die fäulniswidrige Kraft des Magensaftes entdeckt hat; in neuerer Zeit wurde sie besonders von Bunge[2]) hervorgehoben und der Salzsäure eine hohe Bedeutung für die Abtötung der Bakterien in der Nahrung, die Beschränkung und Regelung des Bakterienwachstums im Darm zugeschrieben. Indessen steht, wie Schütz[3]) gezeigt hat, diese ganze Lehre[4]) auf sehr schwachen Füßen. Die gewöhnlichen ubiquitären Erreger der Fäulnis und der Gärung werden nämlich von der Salzsäure des Magens gar nicht abgetötet. Vielleicht verhalten sich manche pathogene Bakterien anders, wofür einige klinische Erfahrungen über höhere Infektionsgefahr bei raschem Passieren des Magens sprechen, vielleicht tötet die Salzsäure des Magens nicht, aber schwächt die Bakterien; der Schutz des Körpers gegen fremde Bakterien beruht jedenfalls auf ganz anderen Dingen (vgl. Vorlesung 16). Die Salzsäure hemmt nur die Bakterienentwicklung, solange der Speisebrei im Magen ist, und verhindert so während des stundenlangen Stagnierens die Gärung und Fäulnis, die bei alkalischer oder saurer Reaktion unweigerlich eintreten würden. Frau Sieber[5]) sah die Fäulnis von Fleischstücken in einer Salzsäure von 0·1% 24 Stunden, in einer solchen von 0·25% tagelang ausbleiben, eine schon eingetretene Fäulnis zurückgehen. Cohn[6]) und Hirschfeld[7]) fanden,

[1]) J. Sawriew, Diss. St. Petersburg, Malys J.-B., **30**, 404 (1900). — [2]) G. v. Bunge, Lehrbuch der physiolog. Chemie, Leipzig 1887/1905, S. 164. — [3]) R. Schütz, Arch. f. Verdauungskrankh., **7**, 43 (1901). — [4]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., 10, 1886; D. v. Tabora, Deutsches Arch. f. klin. Med., **87**, 254 (1906). — [5]) N. Sieber, Journ. f. prakt. Chem., **19**, 433 (1879). — [6]) F. O. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem., **14**, 75 (1889). — [7]) E. Hirschfeld, Pflügers Archiv, **47**, 510 (1889).

daß die Milchsäuregärung des Traubenzuckers durch den Bac. acidi lactici schon durch Salzsäure von 0·07—0·08% unterdrückt, durch solche von 0·01—0·02% deutlich verlangsamt wird. Derartige Konzentrationen aber sind an der Außenseite des Fundus und im Antrum pylori regelmäßig vorhanden. Im Innern des Mageninhaltes, den ja die Salzsäure, wie Sie gehört haben, gar nicht durchdringt, sind sie es freilich nicht; da kann die antiseptische Wirkung der Salzsäure nichts machen. Daß es auch im Innern des Speisebreies in der Regel nicht zu stärkeren Zersetzungen kommt, liegt wohl hauptsächlich an der Bakterienarmut der Nahrung. Zu massenhafter Bakterienentwicklung fehlt die Zeit. Bleibt Milch abnorm lange im Mageninnern zurück, so entwickeln sich massenhafte Keime in ihr.[1]) Aber gerade bei der Milch und anderen Getränken, in die wenigstens etwas Salzsäure eindringt, kann die schwächste saure Reaktion noch dadurch von Bedeutung werden, daß sie die Gärung auf Kosten der Fäulnis begünstigt. Kommt es im Magen zur Bakterienentwicklung, so ist es doch fast immer Kohlehydratgärung und nicht die bedenkliche Eiweißfäulnis.[2]) Von den dabei entstehenden Produkten werde ich im Zusammenhange reden, wenn ich die Rolle der Bakterien im Darme behandle (Vorlesung 16).

Das Pylorussekret.

Wie Heidenhain[3]) gezeigt hat, unterscheidet sich die Schleimhaut des Antrum pylori dadurch von der des Fundusteils, daß sie sehr viel weniger Drüsen enthält, und daß diesen Drüsen die Belegzellen fehlen. Dementsprechend treten die Funktionen des oberflächlichen Schleimepithels, die Resorption und die Schleimabsonderung in den Vordergrund, die Sekretion von Magensaft zurück. Das Sekret[4]) enthält keine Salzsäure, ist vielmehr alkalisch, syrupös und mit Schleimflöckchen durchsetzt; es führt Pepsin von denselben Eigenschaften wie das des Hauptmagens[5]), aber relativ wenig. Die Menge beträgt nur wenige Kubikzentimeter pro Stunde. Die Sekretion scheint kontinuierlich zu sein, wird aber durch mechanische Reizung

---

[1]) L. Tobler, Naturforscherversammlung 1907. — [2]) A. Cahn und J. v. Mering, Deutsches Arch. f. klin. Med., **33**, 233 (1886); E. Wissel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **21**, 234 (1895); H. Strauss, Berliner klin. Wochenschr., 1896, S. 385; Dauber, Arch. f. Verdauungskrankheiten, **3**, 57 u. 177 (1898). — [3]) R. Heidenhain, Hermanns Handbuch, Bd. V, Teil 1, 1883. — [4]) R. Heidenhain, l. c.; J. H. Akermann, Skandinav. Arch. f. Physiol., **5**, 134 (1895); S. Kresteff, Zentralbl. f. Physiol., **14**, 441 (1900); A. J. Schemiakin, Arch. des Sciences biol. de St. Pétersbourg, **10**, S. 87 (Zentralbl. f. Physiol., **18**, 479 [1904]); A. Frouin, Compt. rend. Soc. biol., **58**, 767 (1905). — [5]) F. Klug, Pflügers Archiv, **92**, 281 (1902); S. S. Salaskin und K. Kowalewsky, Zeitschr. f. physiol. Chem., **38**, 571 (1903).

und durch Berührung der Schleimhaut mit Fundussaft, Salzsäure und Soda gesteigert. Außerdem besteht eine Erregung aus der Ferne; auch ein isolierter Blindsack sezerniert, wenn der übrige Magen arbeitet, und andrerseits wird die Sekretion vom Duodenum her vermindert. Besonders stark wird die Sekretion gegen Ende der Magenverdauung.[1, 2, 3, 4]) Dann ergießt sich an Stelle des sauren plötzlich reichliches alkalisches Sekret, das im Verein mit dem dann gleichfalls abgesonderten Speichel den Magen ausspült und ihn in den Ruhezustand überführt.

Endlich enthält die Schleimhaut des Antrum pylori Erepsin, d. h. ein Ferment, durch das Pepton in Aminosäuren gespalten wird.[5]) Im Sekret des Antrum pylori fehlt dies Erepsin, und dementsprechend ist es auch in dem natürlichen Mageninhalt, wie man ihn aus Duodenalfisteln auffangen kann, nicht zu finden.[6]) Dies Erepsin hat früher zu endlosen Diskussionen geführt. Denn wenn man die Pepsinverdauung von Eiweiß nicht mit sezerniertem Saft vor sich gehen läßt, sondern mit dem Extrakt der Schleimhaut des ganzen Magens, so bekommt man bei der sehr ähnlichen Löslichkeit aller Fermente neben dem Pepsin auch dies Erepsin in den Extrakt, das die Peptone, die von dem Pepsin gebildet werden, in Aminosäuren zerlegt. Je nachdem also, ob man nur die Fundusschleimhaut extrahiert, oder Fundus- und Pylorusschleimhaut, und je nach der Art der Extraktion erhält man „Pepsine" von scheinbar verschiedenen proteolytischen Eigenschaften; bald werden nur Peptone gebildet, bald auch Aminosäuren. Als man dann erkannte, daß neben dem Pepsin noch ein zweites Ferment vorhanden sein müßte[7]), dachte man an ein „autolytisches" Ferment, das die Zellen der Schleimhaut selbst zerlege. Aber auch das ist unmöglich, da das Erepsin gar nicht auf Eiweiß wirkt. Seine Funktion besteht vielmehr offenbar darin, das Pepton, das schon im Magen resorbiert wird, auf seinem Wege durch die Schleimhaut in Aminosäuren zu zerlegen. Es ist auf das Magenpepton ganz speziell eingestellt.[8])

Der Magen ist nämlich, was man lange nicht beachtet hat, auch Resorptionsorgan. Aber er unterscheidet sich von dem eigentlichen Resorptionsorgan, dem Dünndarm, sehr wesentlich dadurch, daß vom Magen kein Wasser resorbiert wird, sondern nur in Wasser gelöste Stoffe, Salze,

---

[1]) M. Pfaundler, Deutsches Arch. f. klin. Med., **65**, 255 (1900). — [2]) M. Bönniger, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **50**, 76 (1903). — [3]) A. Verhaegen, La Cellule, **12**, 33 (1896). — [4]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907. — [5]) P. Bergmann, Skandinavisches Archiv f. Physiol., **18**, 119 (1906). — [6]) Eigene Beobachtung. — [7]) W. Kühne, Untersuch. a. d. physiol. Institut Heidelberg, II, 62 (1878); Heidelberger naturhist. med. Verein. N. F., I, 236 (1876); Zeitschr. f. Biol., **22**, 425 (1886); H. Malfatti, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **31**, 43 (1900); F. Volhard, Münchener med. Wochenschr., 1903, 2129; F. Klug, Pflügers Archiv, **92**, 281 (1902). — [8]) Eigene Beobachtung.

Zucker, Peptone, ferner Alkohol und in Alkohol gelöste Stoffe. Als erste haben v. Mering[1]) und sein Schüler Miller[2]) beobachtet, daß Salzsäure im Magen ihre Konzentration verringern könne. Dann stellten Verhaegen[3]), Roth und Strauss[4]) und Pfeiffer[5]) die Lehre auf, der Magen könnte außer dem eigentlichen sauren Magensafte noch ein anderes, nicht saures Sekret absondern, durch das Zucker- oder Salzlösungen dem Blute ähnlich würden, die sogenannte Verdünnungssekretion. Aufgeklärt haben den Zusammenhang erst Magnus[6]) und sein Schüler Otto.[7]) Sie fanden, daß durch die Magenwand hindurch ein Diffusionsaustausch zwischen Blut und Mageninhalt stattfindet (vgl. Vorlesung 17). Dadurch verschwinden aus Zuckerlösungen und Lösungen von körperfremden Salzen ein Teil des Zuckers und des Salzes, und es tritt statt dessen Chlornatrium aus dem Blute in den Magen. Im wesentlichen geht der Austausch wohl im Antrum pylori vor sich, da im Fundusteile die Pepsindrüsen so eng stehen, daß eine eigentliche Schleimhaut kaum mehr vorhanden ist. Auch fehlt im Fundusteile das Erepsin, das für die Peptonresorption wohl notwendig ist. Durch diesen Diffusionsaustausch werden konzentriertere und verdünntere Lösungen dem Blute ähnlicher gemacht, ein Vorgang, der durch die früher besprochenen Pylorusreflexe unterstützt wird. Rufen doch Lösungen, die dem Blute nicht isotonisch sind oder in der Temperatur stark abweichen, vorübergehenden Schluß des Pylorus hervor und verweilen dadurch länger im Magen, so daß die Diffusion sie gründlicher verändern kann. Etwas nachhelfen tut wohl auch die Sekretion[8]), da wässerige Lösungen sowohl die Fundus- wie die Pylorusdrüsen zur Sekretion veranlassen. Durch diesen Diffusionsaustausch kann zwar kein Wasser aufgesogen werden[9—16]), wässerige Lösungen vermehren sich sogar meist im Magen[9, 13, 16]), wohl aber können im Blute nicht enthaltene Stoffe im Magen

---

[1]) J. v. Mering, Therapeut. Monatsh., 7, 201 (1893). — [2]) J. Miller, Archiv f. Verdauungskrankh., 1, 231 (1896). — [3]) A. Verhaegen, La Cellule, 12, 33 (1896). — [4]) W. Roth und H. Strauss, Zeitschr. f. klin. Medizin, 37, 144 (1899). — [5]) Th. Pfeiffer und A. Sommer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., 43, 93 (1899); Th. Pfeiffer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., 48, 439 (1902); 53, 261 (1905); auch Bönniger, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., 50, 76 (1903). — [6]) R. Magnus, Münchener med. Wochenschr., 1906, I, 941. — [7]) E. Otto, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., 52, 370 (1905). — [8]) B. Lönnqvist, Skandinavisches Archiv f. Physiol., 18, 194 (1906). — [9]) H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., 16, 497 (1880). — [10]) B. v. Anrep, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1881, S. 504. — [11]) J. Brandl, Zeitschr. f. Biol., 29, 277 (1892). — [12]) Hirsch, Zentralbl. f. klin. Medizin, 1893, S. 73, 377, 601. — [13]) J. v. Mering, 12. Kongreß f. innere Medizin, 1893, S. 471; Therapeut. Monatsh., 9, 201 (1893); Klin. Jahrb., 7, 341 (1900). — [14]) F. Moritz, 12. Kongreß f. innere Medizin, 1893, S. 486; Zeitschr. f. Biol., 42, 565 (1901); Münchener med. Wochenschr., 1895, S. 49; 1898, II, S. 1143. — [15]) V. Otto, Arch. f. Verdauungskrankheiten, 8, 427 (1902). — [16]) E. Otto, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., 52, 370 (1905).

zur Resorption gelangen. Das haben Jaworski[1]) und Otto[2]) für Sulfate und Phosphate festgestellt, und in besonders hohem Maße gilt es für Alkohol und in Alkohol gelöste Stoffe, so daß durch gleichzeitige Anwesenheit von Alkohol auch die Aufnahme von Zucker, Chloral, Strychnin usw., die sonst nur langsam übergehen, beschleunigt wird. [3, 4, 5]) Vor allem aber hat Tobler[6]), der erste, der unter wirklich physiologischen Bedingungen arbeitete, gefunden, daß von dem Stickstoff des Fleisches 20—30% und mehr bereits im Magen zur Aufsaugung gelangen. Fett wird nicht resorbiert, von Kohlehydraten ist nur die Resorption von Traubenzucker aus sehr konzentrierter Lösung sicher, im übrigen fehlen genauere Untersuchungen, die auch nicht einfach sind. Denn der einzig richtige Weg, die Resorption im Magen unter natürlichen Bedingungen zu bestimmen, ist das Auffangen aus einer Duodenalfistel. Dabei mischen sich der Magensaft, Pankreassaft und Galle dem Speisebrei bei, und deren feste Bestandteile können eine etwaige Verminderung der Nahrungsstoffe verdecken. Ich habe an einen Hund 22 *g* Brot mit 0·24 *g* Stickstoff verfüttert und aus der Duodenalfistel 230 *g* Speisebrei mit 0·55 *g* Stickstoff aufgefangen; bei dem stickstoffreichen Fleisch tritt die Menge des Sekretstickstoffs zurück, aber kleine Zunahmen habe ich auch gesehen. Um so beweisender sind die Fälle, in denen sich eine Verminderung findet; sie beweisen die Resorption von Stickstoff mit Sicherheit; die Untersuchung der anderen Nahrungsstoffe aber steht noch aus.

---

[1]) W. Jaworski, Zeitschr. f. Biol., **19**, 397 (1884). — [2]) E. Otto, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **52**, 370 (1905). — [3]) H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., **16**, 497 (1880). — [4]) J. Brandl, Zeitschr. f. Biol., **29**, 277 (1892), — [5]) J. v. Mering, 12. Kongr. f. innere Med., 1893, S. 471; Therapeut. Monatsh., 7, 201 (1893); Klin. Jahrb., **7**, 341 (1900). — [6]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **45**, 185 (1905); O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581.

6. Vorlesung.

Pankreassaft und Galle.

Meine Herren! Das eigentliche Zentrum der Verdauung ist der Dünndarm; in ihm vollendet sich die im Magen angefangene Verdauung aller Nahrungsstoffe, und in ihm geht der weitaus größte Teil der Resorption vor sich. Die niederen Wirbellosen haben nur ein einfaches Darmrohr, bei den höheren Tieren stellen sich entwicklungsgeschichtlich Pankreas und Leber als Ausstülpungen des Dünndarms dar, und ihre Sekretion wird genau wie die Entleerung des Magens vom Dünndarm her geregelt, im Dünndarm wirken ihre Verdauungssäfte.

Das Pankreas liegt beim Menschen hinter dem Magen, bei Hund und Katze ziemlich frei im Mesenterium in einer beweglichen Duodenalschlinge. Es mündet meist mit zwei Ausführungsgängen in das Duodenum, von denen der eine mit dem D. choledochus eine gemeinsame Öffnung besitzt. In der relativen Größe dieser Gänge kommen starke Variationen vor, auch werden mehrere kleine Gänge beobachtet.[1]) Bei der mikroskopischen[2]) Untersuchung, die am Pankreas als der einzigen Drüse der Warmblüter nicht nur an toten Präparaten, sondern am lebenden tätigen Organ möglich ist[3]), sieht man die sehr charakteristisch gestalteten sezernierenden Zellen im Ruhezustande aus zwei deutlich verschiedenen Zonen bestehen. Nach dem Lumen der Drüsenschläuche liegt körniges Protoplasma, das den größten Teil der Zelle einnimmt; nach außen hin sieht man eine dünne, homogene, sich anders färbende Schicht, an deren Grenze der Kern liegt. Bei Beginn der Sekretion verkleinert sich die Innenzone und die homogene Außenschicht ändert ihr Aussehen, allmählich nimmt dann aber die Innenzone wieder zu und stellt sich die äußere Zone wieder her. Der

---

[1]) Über die vielen beobachteten Variationen vgl. E. L. Opie, Disease of the pancreas. Philadelphia u. London 1903. — [2]) R. Heidenhain, Hermanns Handb., V, 1, 173—204 (1883). — [3]) W. Kühne und A. S. Lea, Untersuch. a. d. physiol. Institut Heidelberg, 2, 448 (1878).

innere Teil wird offenbar zu Sekret, aber schon während der Tätigkeit beginnt die Restitution der Drüse; genau parallel damit sinkt zunächst der Gehalt der Drüse an extrahierbaren Fermenten, um später wieder anzusteigen.[1]) Dieser ganze Vorgang läßt sich auch makroskopisch, besonders schön an blutfrei gespülten Tieren erkennen, indem das ruhende Pankreas fast rein weiß, das tätige heller oder dunkler braun ist. Ferner ist, ganz wie bei den Speicheldrüsen, bei der Tätigkeit des Pankreas der Lymphstrom vermehrt[2]) und der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion bedeutend gesteigert.[3])

Den Verlauf der Absonderung des Saftes haben am Hunde Heidenhain[4]) und Pawlow[5]) an Pankreasfisteln untersucht, die ohne die Drüse selbst zu berühren, so angelegt waren, daß ein Stückchen Duodenum, das die Einmündung des einen unteren Ausführungsganges trägt, von dem übrigen Darm losgelöst und nach außen verlagert wurde. Heidenhain schnitt einen ganzen Ring, Pawlow nur ein kleines Schleimhautstückchen aus dem Darme heraus; erst Pawlows Verbesserung hat es ermöglicht, an einem großen Versuchsmaterial einwandfreie Zahlen zu erhalten.

Versuche, eine Kanüle in den Gang einzuführen und die Sekretion einige Zeit nachher zu untersuchen, haben beim Pankreas nie zu brauchbaren Resultaten geführt[4]), sei es, daß die Drüse erkrankte, sei es, daß man störende Reflexe von allen möglichen sensiblen Nerven[5]) erhielt. An narkotisierten Tieren konnten Bayliss und Starling dagegen aus einer in den unteren Ausführungsgang eingeführten Kanüle große Mengen Sekret erhalten; aber sie schalteten dadurch freilich die Einwirkungen des Nervensystems aus und konnten so nur einen Teil der das Pankreas treffenden Erregungen untersuchen.

Wie die Drüsen des Magens kann das Pankreas sowohl auf nervösem Wege zur Sekretion angeregt werden, wie auf dem Blutwege.

Nerven empfängt es von zwei Orten: 1. vom Vagus, 2. durch den Splanchnikus.[6]) Beide Nerven enthalten einmal Fasern, die auf die Blutgefäße der Drüse wirken, und von beiden läßt sich durch elektrische Reizung sowohl Einsetzen und Stärkerwerden der Sekretion, als auch Aufhören einer bestehenden Sekretion erzielen. Da beide Nerven nicht direkt auf das sezernierende Epithel wirken, sondern durch Vermittlung des autonomen Nervensystems in der Drüse, sind die Beziehungen noch sehr ungeklärt

---

[1]) R. Heidenhain, l. c. — [2]) F. A. Bainbridge, Journ. of Physiol., 32, 1 (1904). — [3]) J. Barcroft and E. H. Starling, Journ. of Physiol., 31, 491 (1904). — [4]) R. Heidenhain, Hermanns Handbuch, Bd. V, 1, S. 173—204 (1883). — [5]) J. P. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen, 1898; Ergebnisse der Physiologie, 1902, Biochemie, 266. — [6]) J. N. Langley, Ergebnisse der Physiologie, 1903, Biophysik, S. 818; vgl. Tabelle auf S. 9.

und die Resultate der Experimente oft widersprechend. Erst Pawlow[1]) ist es gelungen, durch besondere Vorsichtsmaßregeln mit voller Sicherheit vom Vagus eine reichliche, vom Sympathikus eine spärliche Sekretion zu erhalten. Was die normale Erregung anlangt, so kommt zunächst der Eßakt[1,2]) in Frage, da Hunde 1—1$^1/_2$ Minuten nach der Nahrungsaufnahme, also ehe etwas in den Dünndarm kommt, eine 10—30 Minuten dauernde Pankreassekretion beobachten lassen; weder über den Ort, noch den Weg dieser nervösen, vielleicht psychischen Erregung ist Genaueres bekannt.

Die anderen Erregungen wirken vom Duodenum aus. Daß sich vom Duodenum her durch reizende Stoffe die Pankreassekretion beeinflussen läßt, hatte Gottlieb[3]) gesehen, doch hat erst Pawlow[4]) die eigentlich wirksamen Stoffe entdeckt, und erst Bayliss und Starling[5]) fanden den Mechanismus des Zusammenhanges. — Der erste und wichtigste Erreger ist die Salzsäure; die Schleimhaut des Duodenums und in abnehmender Menge auch noch des Jejunums enthält ein Hormon, das Prosekretin, das durch Salzsäure in das Sekretin umgewandelt wird. Das Sekretin ist im Darminhalte nicht vorhanden und auch nicht resorbierbar[6]), es entsteht daher aus dem Prosekretin, während die Salzsäure bei der Resorption das Darmepithel passiert. Es gelangt so ins Blut, wird mit diesem im Körper verbreitet und auch zum Pankreas gebracht und ruft dann Pankreassekretion hervor. Im Experiment erhält man reichlichste Pankreassekretion, wenn man mit Salzsäure einen Extrakt der Darmschleimhaut herstellt, ihn neutralisiert und ihn einem Tiere intravenös einspritzt. Das Sekretin wirkt vielleicht nicht auf das autonome Nervensystem, sondern direkt auf die sezernierende Zelle, da im Gegensatz zur Vaguswirkung die des Sekretins durch Atropin nicht gehemmt wird.

Wie die anderen genauer untersuchten Körper, die auf dem Blutwege von einem Organ auf ein anderes wirken, also die Hormone oder die Produkte der sogenannten inneren Sekretion, ist das Sekretin kein Eiweiß und kein Ferment, sondern vermutlich einfach gebaut; es ist hitzebeständig, löst sich in Alkohol von 90$^0/_0$ und ist, wenn auch langsam, dialysierbar. Durch Tannin wird es nicht gefällt, durch oxydierende Agentien wird es zerstört. Auf Grund dieser seiner Eigenschaften läßt es sich von den Eiweißkörpern, Salzen und dem größten Teil der anderen Substanzen der Darmschleimhaut trennen. So gereinigt wirkt es streng spezifisch nur auf

---

[1]) J. P. Pawlow, Zusammenfassung in Nagels Handbuch d. Physiologie, II, 737 ff. (1906). — [2]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581. — [3]) R. Gottlieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **33**, 1894. — [4]) J. P. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen und l. c. S. 734. — [5]) W. M. Bayliss and E. H. Starling, Journ. of Physiol., **28**, 325 (1902); **29**, 174 (1903); Zentralbl. f. Physiol., **15**, 23 (1902). — [6]) C. Fleig, Arch. génér. de Méd., 80. Année, 1903, I, 1473.

das Pankreas, dagegen haben alle untersuchten Wirbeltiere das gleiche Sekretin, das auch bei jeder anderen Tierart Sekretion von Pankreassaft macht. Die Umwandlung von Prosekretin in Sekretin erfolgt durch die Salzsäure, ist sie aber einmal vollzogen, so kann die Salzsäure neutralisiert werden, das Sekretin bleibt wirksam. Die Salzsäure kann durch jede andere Säure ersetzt werden, also auch durch die organischen Säuren, die durch Bakterienwirkung im Darminhalt entstehen. Das normale Agens ist aber der saure Mageninhalt. Sein Eintritt in den Darm ist der Anlaß für die Sekretion des Pankreassaftes, der die Tätigkeit des Magens fortsetzt.

Weitere Stoffe, die vom Darm her Pankreassekretion machen, sind Wasser, Öl und Seife. Die durch Wasser und Öl hervorgerufene Pankreassekretion ist schwach, die durch Seifen dagegen sehr stark. Ob die Stoffe auf nervösem oder auf dem Blutwege wirken, und ob es dann ein oder mehrere Sekretine gibt, ist noch unsicher. Alkali hemmt die Sekretion, aber vielleicht nur durch Neutralisation einer Säure, die sonst Sekretin gemacht hätte.

Endlich entleert sich, wie ich schon erwähnt habe, nach der Entdeckung von Pawlow und Boldireff[1]) im Hungerzustande etwa alle 2 Stunden für 10—20 Minuten Pankreassaft (Vorlesung 2).

Auf diese verschiedenen Reize wird von dem Pankreas ein verschieden zusammengesetzter Saft sezerniert. Genau untersucht ist von Starlings Schüler de Zilwa[2]), die Zusammensetzung des Saftes, der auf Sekretin abgesondert wird. Er fand in 100 cm^3:

Wasser	98·5
Trockensubstanz	1·5
Eiweiß	0·6
Asche	1·0
Alkaleszenz in NaOH	0·49
Gefrierpunktserniedrigung	— 0·61° C

Außerdem ist Lezithin[3]) und Nukleinsäure[2]) vorhanden.

Die Werte, die Schumm[4]) und Glässner[5]) am menschlichen, aus Fisteln stammenden Pankreassekret beobachteten, stimmen nahe hiermit überein, hingegen sind die Sekrete, die Pawlow bei der Reizung durch Öl und Seifen, bei der Nervenreizung und bei der periodischen Sekretion im Hunger beobachtete, wesentlich anders zusammengesetzt. Sie sind ärmer an Alkali, dafür aber viel reicher an organischer Substanz, d. h. wohl

[1]) W. Boldireff, Zentralbl. f. Physiol., **18**, 489 (1904). — [2]) L. A. E. de Zilwa, Journ. of Physiol., **31**, 230, 1904. — [3]) M. Nencki und N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 291, 1901. — [4]) O. Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chem., **36**, 292, 1902. — [5]) K. Glässner, Zeitschr. f. physiol. Chem., **40**, 465, 1903.

wesentlich an Eiweiß; Boldireff[1]) hat bei periodischer Hungersekretion bis zu 6·7% organische Substanz, 1·05% Asche beobachtet. Das spezifische Gewicht bei den einzelnen Sorten schwankt daher zwischen 1·011 und 1·033. Bei der natürlichen Verdauung summieren sich die Reize. Bei Fleisch kommt Säure-, Wasser- und Nervenreiz zusammen, und es resultiert ein dem reinen Sekretinsaft ähnliches Sekret. Bei Milch dagegen wirkt die Säure schwächer, es kommt aber die Erregung durch Fett und Seife hinzu, der Pankreassaft wird konzentrierter und weniger alkalisch. Pawlow[2]) gibt die folgende Tabelle für die Zusammensetzung:

Art der Nahrung	Festes	Asche	Organisches	N	Alkaleszenz der Asche in Prozent Na_2CO_3
	in Prozenten				
Fleisch	2·465	0·907	1·558	0·24	0·588
Brot.	3·223	0·925	2·298	0·39	0·564
Milch	5·268	0·869	4·399	0·68	0·348

Für den zeitlichen Verlauf gibt er folgende Tabelle[3]):

Stunden	600 cm^3 Milch	250 g Brot	100 g Fleisch
1	8·5 cm^3	36·5 cm^3	38·75 cm^3
2	7·6 „	50·2 „	44·6 „
3	14·6 „	20·9 „	30·4 „
4	11·2 „	14·1 „	16·9 „
5	3·2 „	16·4 „	0·8 „
6	1·0 „	12·7 „	—
7	—	10·7 „	—
8	—	6·9 „	—
Summe . .	46·1 cm^3	168·4 cm^3	131·45 cm^3

In der 2. Tabelle ist die Abhängigkeit von der Magensaftsekretion besonders deutlich.

Beim Menschen haben Bayliss and Starling Sekretin gefunden; die Ruhe des Pankreas bei Hunger, den raschen Anstieg und das langsame Abklingen während der Verdauung haben Schumm[4]) und Glässner[5]) an Patienten beobachtet, die nach einer Operation eine Fistel zurückbehalten hatten. Da außerdem die Zusammensetzung des Saftes und die Fermente

---

[1]) W. N. Boldireff, Arch. des Sciences biolog. de St. Pétersbourg, **11**, S. 86 (1904). — [2]) J. P. Pawlow, Nagels Handbuch, II, S. 732. — [3]) Arbeit der Verdauungsdrüsen, S. 50. — [4]) O. Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **36**, 292 (1902). — [5]) K. Glässner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **40**, 465 (1903).

genau so sind wie beim Hunde, läßt sich wohl schließen, daß auch die Sekretion denselben Gesetzen gehorcht.

Von den im Pankreassaft enthaltenen Stoffen ist außer den Fermenten von Bedeutung das kohlensaure Natron. Es neutralisiert den Chymus, dem die Salzsäure des Magens stark saure Reaktion verliehen hatte. Der auf den Säurereiz sich ergießende Pankreassaft ist dem Magensaft etwa äquivalent, seine Menge ist kleiner. Allerdings sind die Mengenbestimmungen, wie sie etwa die vorstehende Tabelle enthält, wegen der zwei Ausführungsgänge des Pankreas beim Hunde, wie erwähnt, nur relative, bedürfen aber wohl höchstens der Verdoppelung. Beim Menschen sahen an ihren Fistelpatienten Schumm[1]) 293—531 *cm*³, Glässner[2]) 450—848 *cm*³, Pfaff[3]) 600 *cm*³ im Tage sich ergießen; auch dabei ist nicht bekannt, ob aller Pankreassaft gewonnen wurde; auch mögen Gesunde mehr sezernieren als diese Patienten. Die Menge des Pankreassaftes ist also sicher groß, aber ebenso sicher kleiner als die des Magensaftes. Dafür ergießen sich in den Dünndarm ja aber auch noch die Galle und der Darmsaft, beide deutlich, wenn auch schwächer alkalisch als der Pankreassaft. Ein Teil der Magensalzsäure wird resorbiert — sie macht ja die Sekretinbildung —, der größere Teil wird neutralisiert, wobei einmal Eiweißkörper und Peptone, andererseits Kohlensäure frei werden. Die Entwicklung der Kohlensäure führt mechanisch zu einer Lockerung und Durchmischung des Chymus[4]), die Sättigung des Chymus mit Kohlensäure ist andererseits von Bedeutung für die Wirkung der Fermente. Hat doch Schierbeck[5]) gezeigt, daß alle Verdauungsfermente mit Ausnahme des Pepsins ihr Optimum haben in einer mit Kohlensäure übersättigten Alkalilösung. Von der Reaktion des Darminhaltes werde ich unten noch einiges zu sagen haben.

Der wichtigste Bestandteil des Pankreassaftes sind aber seine Fermente, das Ptyalin, das Trypsin, das Steapsin.

1. Diastase oder Ptyalin.

Der Pankreassaft enthält dasselbe Ferment wie der Speichel, das Stärke auf dem Umwege über Dextrin in Maltose umwandelt und mit dem Speichelferment in allen Punkten übereinstimmt. Es ist im Extrakt der Drüse in gleicher Form wie im Sekret vorhanden, auch konnte Pawlow keine Vermehrung seiner Wirkung durch Zusatz anderer Verdauungssäfte beobachten; das Pankreasptyalin scheint also ebenso wie das des Speichels kein Zymogen zu besitzen, sondern nur als fertiges Enzym zu existieren.

---

[1]) O. Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **36**, 292 (1902). — [2]) K. Glässner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **40**, 465 (1903). — [3]) F. Pfaff, Zentralbl. f. Physiol., **11**, 652 (1897). — [4]) G. v. Bunge, Lehrb. d. physiol. Chemie, 1901, S. 212. — [5]) N. P. Schierbeck, Skandinavisches Archiv f. Physiol., **3**, 344 (1891).

Die Diastase wurde im Pankreas aller untersuchten Tiere (Pferd[1]), Rind[1]), Mensch[2]), Fleischfresser usw.) gefunden. Bei Hunden und Katzen ist sie schon bei der Geburt vorhanden[3]), bei Menschen tritt sie nach Zweifel[4]) erst später, aber doch schon während der Säuglingsperiode auf. Menschliche Säuglinge nutzen Stärke daher schon gut aus.[5]) In der Fötalzeit könnte die Diastase eventuell mit dem Glykogenverbrauch zu tun haben, wäre dann also kein Verdauungsenzym. — Invertin besitzt das Pankreas nach den übereinstimmenden Angaben von E. Fischer und Niebel[1]), Glässner[2]) und Miura[6]) nicht, ebensowenig Fermente, die Trehalose, Melitose oder Glykoside spalten. Maltase findet man nach Hamburger[7]) und E. Fischer und Niebel[1]), aber in viel geringerer Menge als das Ptyalin, und da sie auch im Blutserum vorkommt, ist ihre Spezifizität durchaus fraglich. — Sehr viel die Rede war eine Zeitlang von der Laktase des Pankreas[8]), doch ist ihr Vorkommen durch die letzten Mitteilungen von Plimmer[9]) sehr in Frage gestellt worden.

2. Trypsin.

Während die proteolytischen Eigenschaften des Pankreassaftes schon Cl. Bernard und Corvisart bekannt waren, ist es Kühne[10]) gewesen, der sie auf ein besonderes Ferment, das Trypsin, zurückführte, und der zeigte, daß das Trypsin im Gegensatz zu dem Pepsin die Eiweißkörper über die Peptone hinaus zu Aminosäuren zerlegt.

Über diese Eiweißspaltung, ihre Vollständigkeit und über das Verhältnis des Trypsins zu den anderen proteolytischen Fermenten, werde ich noch eingehend zu reden haben, wenn wir die Verdauung des Eiweiß im Zusammenhange besprechen (Vorlesung 13). Die hohe Alkaleszenz des Pankreassaftes ist das Optimum für die eiweißlösende Wirkung des Trypsins.[10—15]) Für die tiefe Spaltung des Eiweiß, die das Trypsin ja auch ausführt, ist dagegen die ungefähr neutrale Reaktion einer mit Kohlensäure übersättigten Alkalilösung günstiger[12, 16]), die auch die anderen Fermente

---

[1]) E. Fischer u. W. Niebel, Preuß. Akad. d. Wissensch., 1896, S. 73. — [2]) K. Glässner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **40**, 465 (1903). — [3]) O. Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1879, S. 95. — [4]) P. Zweifel, Verdauungsapparat Neugeborener. Straßburg 1874. — [5]) J. Hedenius, Arch. f. Verdauungskrankh., 8, 379 (1902). — [6]) K. Miura, Zeitschr. f. Biol., **32**, 266 (1895). — [7]) C. Hamburger, Pflügers Archiv, **60**, 543 (1895). — [8]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **38**, 607 (1899); **40**, 386 (1900); F. A. Bainbridge, Journ. of Physiol., **31**, 98 (1904). — [9]) R. H. A. Plimmer, Journ. of Physiol., **34**, 93 (1906). [10]) W. Kühne, Virchows Archiv, **39**, 130 (1867); Verhandl. d. Heidelberger naturhist.-med. Vereins, N. F., I, 236; III, 463 (1884). — [11]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **10**, 557 (1875). — [12]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **45**, 292 (1903). — [13]) K. Mays, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 38, 428 (1903). — [14]) A. Dietze, Dissertation. Leipzig 1900. — [15]) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 28, 303 (1899). — [16]) F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift, 1899.

begünstigt, und die, wie erwähnt, im Dünndarme herrscht. Sie sehen an diesem merkwürdigen Verhalten des Trypsins, wie fein Ferment und Medium aufeinander eingestellt sind.

Wie Heidenhain[1]) gefunden hat und wie seitdem vielfach bestätigt worden ist, enthält die Pankreasdrüse das Trypsin in der Regel nicht als solches, sondern in einer unwirksamen Vorstufe, als Zymogen, und Pawlow zeigte dann, daß das Trypsin häufig auch noch als Zymogen sezerniert wird. Seine Umwandlung in das fertige Trypsin wird nach Pawlows[2]) Entdeckung durch einen besonderen, von der Dünndarmschleimhaut sezernierten Körper bewirkt, die Enterokinase.

Die Enterokinase ist ein spezifisches Produkt der Epithelzellen des Dünndarms, das nur von ihnen produziert wird[3, 4]) und in ihrem Wasserextrakte konstant vorhanden ist.[3, 5]) Sezerniert wird sie dagegen nur, wenn Pankreassaft in den Darm kommt. Ob es sich bei dieser spezifischen Reaktion um einen Reflex handelt, um eine direkte Einwirkung auf die Zellen oder um einen chemisch vermittelten Zusammenhang, ist nicht bekannt, und ebensowenig wissen wir, ob das Trypsinogen selbst oder vielleicht etwas anderes im Pankreassaft die Sekretion hervorruft. Von der Art des Zusammenwirkens von Enterokinase und Trypsinogen wird noch eingehend die Rede sein, und dann werde ich auch auf die anderen Agentien eingehen müssen, die das Trypsinogen in Trypsin verwandeln (Vorlesung 8). Hier nur noch einige Worte über das Vorkommen fertigen Trypsins an Stelle des Zymogens in der Drüse und im Sekrete.

Die Extrakte zeigen Verschiedenheiten je nach den Tierarten. Die von Katzen enthalten meist gar kein aktives Trypsin, gelegentlich auch die von Hunden und Schweinen, meist erhält man bei diesen Tieren und bei Rindern Extrakte mit etwas Trypsin neben mehr Trypsinogen. Bei Hunden kann man bisweilen Drüsen finden, deren frische Extrakte sofort sehr reichlich wirksames Trypsin liefern. — Das Sekret, das man aus einer in den Gang eingeführten Kanüle bekommt, wenn man Hunden Sekretin einspritzt, enthielt nie Trypsin, sondern immer nur Zymogen.[6]) Bei dem Sekret aus Dauerfisteln hingegen, das also auch noch durch die

---

[1]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **10**, 557 (1875). — [2]) J. P. Pawlow, Das Experiment usw., Wiesbaden 1900; Schepowalnikoff, Dissertation. St. Petersburg 1898; Lintwarew, Dissertation. St. Petersburg 1901; Sawitsch, Russki Wratsch, **1**, 679 (1902); Walther, Intern. Physiol. Kongreß, 1901; auch Nagels Handbuch, II, 731. — [3]) W. M. Bayliss and E. H. Starling, Journ. of Physiol., **30**, 61 (1903). — [4]) E. Hekma, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1904, S. 343. — [5]) O. Cohnheim, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg, **11**, Suppl. (Jubelband für Pawlow), S. 112 (1904). — [6]) Pawlow, l. c.; W. M. Bayliss and E. H. Starling, Journ. of Physiol., **30**, 61 (1903); C. Délézenne, Compt. rend. soc. de biol., **54**, 691 u. 693 (1902); A. Frouin, Compt. rend. soc. de biol., **58**, 1025 (1905).

anderen Reize hervorgerufen sein konnte, ergaben sich Pawlow[1]) gewisse Differenzen: Pankreassaft enthält das Trypsin bei Ernährung mit Brot. Milch und Kartoffeln als Zymogen, bei reiner Fleischdiät dagegen als fertiges Enzym, bei gemischter Nahrung teils als Zymogen, teils als Ferment. Bei Wechsel der Ernährung trat die Änderung nicht sofort ein, sondern bedurfte einer gewissen Latenzzeit. Der im Hungerzustand periodisch abgesonderte Pankreassaft enthält ganz überwiegend Trypsin. Die Verhältnisse sind einstweilen noch nicht zu übersehen.

Das Trypsin ist bei allen untersuchten Säugetieren — Mensch, Hund, Katze, Kalb — schon zur Zeit der Geburt vorhanden, zum Teil noch erheblich früher.[2])

3. Steapsin oder Lipase.

Dies seit langem bekannte Ferment wandelt Neutralfette in Fettsäure und Glyzerin um. Im Gegensatz zu den nur bei saurer Reaktion gut wirksamen pflanzlichen Lipasen wirkt es gleich gut bei alkalischer, neutraler und saurer Reaktion.[3]) Wenn es bei alkalischer Reaktion wirkt, erscheinen die Fettsäuren teilweise als Seifen. Man kann Steapsin wohl immer aus der Drüse extrahieren, beim Stehen geht seine Wirkung aber sehr bald zurück[4]), wenn die Extrakte Trypsin enthalten; im anderen Falle ist sie nach Kastle und Loevenhart[5]) tagelang beständig. Die Wirkung läßt sich am leichtesten durch das Auftreten saurer Reaktion in einer Emulsion von Neutralfett demonstrieren.

Das Steapsin wird teilweise schon als Enzym, teilweise als Zymogen sezerniert, das durch die gallensauren Salze aktiviert wird. Nencki[6]), Zuntz[7]) und Pawlow[8]) haben beobachtet, daß im Pankreassaft zwar eine gewisse Menge Steapsin als fertiges Ferment vorkommt, daß aber die fettspaltende Wirkung von Pankreasextrakt und Pankreassaft dadurch auf das Zwei- und Mehrfache gesteigert wird, daß man Galle hinzufügt. Magnus[9]) fand dann, daß der wirksame Bestandteil der Galle, die gallensauren Salze, das glykochol- und taurocholsaure Natron, sind.

---

[1]) J. Lintwarew, Dissertation. St. Petersburg. Ref. O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1902, II, 2173. — [2]) Alex. Schmidt, Pflügers Archiv, 13, 93 (1876); O. Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1879, 95; Fr. Krüger, Verdauungsfermente beim Embryo und Neugeborenen. Wiesbaden 1891; P. Zweifel, Verdauungsapparat Neugeborener. Berlin 1874; Eigene Beobachtungen. — [3]) J. Lewkowitsch and J. J. Macleod, Proc. Roy. Soc., 72, 31 (1903). — [4]) W. N. Boldireff, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg, 11, 1 (1904). — [5]) J. H. Kastle and A. S. Loevenhart, Amer. Chem. Journ., 24, 491 (1900). — [6]) M. Nencki, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., 20, 367 (1886). — [7]) N. Zuntz (u. Ussow), Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1900, S. 380. — [8]) J. Lintwarew, Dissertation. St. Petersburg 1901. — [9]) R. Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 48, 376 (1906).

Außer auf die eigentlichen Fette wirkt das Pankreassteapsin auf eine große Reihe ähnlich gebauter Ester[1]), von denen für Untersuchungen besonders der Buttersäureäthylester in Betracht kommt. Dahin gehören vermutlich auch die Spaltung des Lezithins durch Pankreasextrakte — das Sekret ist nicht untersucht —, die Kutscher und Lohmann[2]) beobachteten, und des Kalzium- und Benzoylsuperoxyds durch Pankreassaft, die Nencki und Zaleski[3]) gesehen haben. Die letztere Wirkung wurde durch Hinzufügung von Galle deutlich gesteigert.

4. Nuklease.

Überläßt man Pankreasdrüsen der Selbstverdauung, so treten, wie Kutscher[4]) gezeigt hat, die kristallinischen Spaltungsprodukte der Nukleinsäure, vor allem die Purinbasen auf. Fügt man zu wässerigen Extrakten von Pankreas Nukleinsäure hinzu, so geht die Spaltung nicht so weit, aber es wird die Nukleinsäure in derselben Weise wie durch Kochen mit Säuren oder Alkalien in eine nicht gelatinierende Form, die sogenannte „Nukleinsäure b", überführt.[5]) Das Sekret des Pankreas ist auf Nuklease nicht untersucht worden.

Sehr wenig wissen wir leider von etwaigen Verschiedenheiten der Fermente in dem auf verschiedene Reize abgesonderten Pankreassaft. In einer groß angelegten Untersuchung in Pawlows Laboratorium hat Walther[6]) erhebliche Differenzen von Trypsin, Steapsin und Ptyalin gesehen, je nachdem er seine Versuchstiere mit Fleisch, Brot oder Milch fütterte. Sie fällt aber vor die Endeckung der Zymogene im Saft und beweist daher für Trypsin und Steapsin wenig; Ptyalin wird, soweit sich das aus der wenig sicheren Methode entnehmen läßt, auf Brot erheblich mehr sezerniert als auf Fleisch und Milch. Weiterhin existieren Beobachtungen von Heile[7]) über den Fermentgehalt des Chymus am Ende des Dünndarmes. Bei Fleischfütterung fand sich wenig Diastase, kein Invertin, aber relativ viel Trypsin, bei Fütterung mit Zucker und Stärke kein Trypsin, aber viel Diastase und Invertin. Daß diese Differenzen auf verschiedenem Gehalt

---

[1]) M. Nencki, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., **20**, 367 (1886); M. Gonnermann, Pflügers Archiv, **95**, 278 (1903); J. H. Kastle and A. S. Loevenhart, Amer. Chem. Journ., **24**, 491 (1900). — [2]) Fr. Kutscher u. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **39**, 159 u. 313 (1903). — [3]) M. Nencki und J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **27**, 487 (1899). — [4]) Fr. Kutscher, Marburger Habilitationsschrift, 1899; Fr. Kutscher u. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 159, 1903. — [5]) Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., **18**, 508 (1893); P. M. Popoff, Zeitschr. f. physiol. Chem., **18**, 533 (1893); Fr. Sachs, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 337 (1905) (alle aus Kossels Laboratorium); F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med., **43**, H. 3 u. 4 (1901). — [6]) A. A. Walther, Arch. des Sciences biolog. de St. Pétersbourg, **7**, H. 1 u. 2 (1899). — [7]) B. Heile, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., **14**, 474, 1905.

des Pankreassaftes an den Fermenten beruhen, ist wenigstens möglich, und sichergestellt ist, wie oben erwähnt, der verschiedene Gehalt des Pankreassaftes an Eiweiß, der mit dem Fermentgehalt parallel zu gehen pflegt, und der Wechsel zwischen Trypsin und Trypsinogen je nach der Nahrung. Sie sehen, meine Herren, daß diese Dinge weiterer Untersuchung bedürfen, vor allem mit Rücksicht auf die Frage, wie weit hier eine wirkliche Anpassung an den jeweiligen Bedarf zu beobachten ist, und mit welchen Mitteln der Organismus sie erreicht.

Das andere Sekret, das sich in den Anfangsteil des Dünndarmes ergießt, ist das der Leber, die **Galle.** Die Galle ist nach der allgemeinen Auffassung nicht nur Verdauungssekret, sondern befördert außerdem Stoffe des Leberstoffwechsels, die Gallenfarbstoffe, aus dem Körper heraus. Wenigstens kennen wir keine Funktion dieser Umwandlungsprodukte des Hämatins, des Blutfarbstoffes. Außerdem enthält die Galle Lezithin, Cholesterin und einen schleimigen Eiweißkörper, der bei einigen Tieren zu den sogenannten Mucinen, bei den anderen zu den sogenannten Nukleoalbuminen gehört. Der Schleim ist vermutlich gar kein Produkt der sezernierenden Leberzellen, sondern des Epithels der Ausführungsgänge und mengt sich der Galle erst unterwegs bei, und seine relativ große Menge erklärt sich aus der im Vergleich zum Pankreas bedeutenden Länge des Weges und dem Verweilen in der Gallenblase. Ob die Galle reicher an Lezithin und Cholesterin ist als Magen- und Pankreassaft, steht wohl noch nicht fest. Eine Funktion scheinen alle diese Körper nicht zu besitzen (vgl. Vorlesung 8). Auch enthält die Galle keine Fermente.

Bedeutung für die Verdauung kommt vielmehr nur den gallensauren Salzen oder Cholaten zu.

In der Galle aller Wirbeltiere kommen, an Natrium gebunden, zwei gepaarte Säuren vor, die Taurochol- und die Glykocholsäure. Sie entstehen durch Vereinigung von Glykokoll, Aminoessigsäure, $C_2H_5NO_2$, und von Taurin, Aminoäthylsulfonsäure, $C_2H_7NSO_3$, mit der Chol- oder Cholalsäure. Die Paarung der Bestandteile erfolgt in esterartiger Form[1]; sie wird durch Kochen mit Alkalien oder Säuren gelöst.

Das Glykokoll ist selbst Eiweißspaltungsprodukt, das Taurin entsteht im intermediären Stoffwechsel aus einem solchen, dem Cystin[2], der α-Diamino-β-dithiodilaktylsäure, $(C_3H_6NSO_2)_2$. Die Cholalsäure[3], die also das eigentlich spezifische Produkt der Leberzellen ist, hat nach Strecker[4] die Zusammensetzung $C_{24}H_{40}O_5$. Sie ist eine einbasische Säure von un-

---

[1]) S. Bondi und E. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem., **47**, 499 (1906). — [2]) G. v. Bergmann, Hofmeisters Beitr., **4**, 192 (1903). — [3]) Vgl. O. Cohnheim, Chemie der Gallenstoffe. Roscoe-Schorlemmers Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. 9, S. 318 (1901). — [4]) A. Strecker, Ann. Chem. Pharm., **65**, 1; **67**, 1 (1848).

bekannter Konstitution, in der indessen wahrscheinlich ein hydroaromatischer Kern steckt. Statt und neben der Cholalsäure kommen bei vielen Tieren Homologe von ihr mit sehr ähnlichen Eigenschaften vor. Bei einigen Tieren, auch beim Menschen, hat Hammarsten[1]) außerdem Derivate der Cholalsäure vom Typus der gepaarten Schwefelsäuren gefunden.

Die Natronsalze der Gallensäuren sind in Wasser leicht löslich und sie haben die Eigenschaft, daß sie Seifen in Lösung halten und daß die Auflösung von Seifen in gallensaurem Natron ihrerseits freie Fettsäuren auflöst. Diese für die Fettresorption äußerst wichtige Eigenschaft ist von Moore und Rockwood[2]) entdeckt, später besonders von Pflüger[3]) eingehend untersucht worden. Er fand, daß 100 cm^3 Rindergalle bei Gegenwart einer kleinen Menge von Natron 19 *g* Fettsäuren zu lösen vermögen. Ein Teil dieser Fettsäuren muß Ölsäure sein, da nur sie sich direkt in Galle löst. Durch ihre Vermittlung können dann aber auch beträchtliche Mengen von Stearin- und Palmitinsäure gelöst werden. Auf die Bedeutung dieser Erscheinung komme ich bei der Lehre von der Fettresorption zurück, die uns erst durch diese Eigenschaften der Galle verständlich gemacht worden ist. Im Zusammenhang mit diesem Lösungsvermögen für Fettsäuren steht es, daß die gallensauren Salze Blutkörperchen auflösen[4]); auch sind sie die einzigen Stoffe, die Sehpurpur lösen.[5])

Ferner sind, wie erwähnt, die gallensauren Salze die Aktivatoren des Pankreassteapsins[6]), und endlich bildet die Taurocholsäure mit den eigentlichen Eiweißkörpern und den Albumosen schwerlösliche Salze. Diese Salze verhalten sich aber so wie die Salze der Alkaloidreagentien mit Eiweiß; sie werden bei neutraler oder alkalischer Reaktion hydrolytisch dissoziiert und dadurch aufgelöst. Die Taurocholsäure fällt daher Eiweiß nur bei saurer, nicht bei neutraler oder alkalischer Reaktion. Das äußert sich darin, daß der sich entleerende Mageninhalt, der ja von der Eiweißverdauung her Albumosen und ungespaltenes Eiweiß enthält, beim Zusammentreffen mit Galle eine Fällung entstehen läßt, von der man sich an Hunden mit Duodenalfisteln gut überzeugen kann, und daß die Fällung wieder in Lösung geht, wenn im weiteren Verlaufe die saure Reaktion verschwindet (vgl. Vorlesung 7).

Die Sekretion der Galle ist früher an Gallenblasenfisteln studiert worden. Nun ist aber die Gallenblase bekanntlich als seitenständiges Reservoir in den Weg der Galle von der Leber zum Darm eingeschaltet. Galle,

---

[1]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem., **24**, 322 (1897). — [2]) B. Moore und D. P. Rockwood, Journ. of Physiol., **21**, 58 (1897). — [3]) E. Pflüger, Pflügers Archiv, **82**, 203 (1900), **88**, 299 (1902). — [4]) W. Kühne, Virchows Archiv, **14**, 310 (1858). — [5]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biolog., **32**, 21 (1895); Zentralbl. für die med. Wissensch., 1877, S. 194. — [6]) R. Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chem., **48**, 376 (1906).

die aus einer Gallenblasenfistel herausfließt, kann daher zur Sekretion, sie kann aber auch dazu bestimmt sein, einstweilen in der Gallenblase aufgesammelt zu werden. Gallenblasenfisteln können wohl etwas über die Tätigkeit der Leber aussagen, nicht aber über die Bedingungen, unter denen die Galle in den Darm entleert wird.

Die Sekretion der Galle scheint, vielleicht im Zusammenhange mit den vielen anderen Funktionen der Leber, eine kontinuirliche zu sein; in den Darm fließt die Galle aber nur auf besondere Reize, und diese konnten erst ermittelt werden, als Pawlow[1]) die Gallenblasenfistel durch eine Operation ersetzte, bei der ganz wie bei der Pankreasfistel ein Stückchen Darmwand mit der Mündung des Ductus choledochus nach außen verlagert wurde, eine technisch schwierige Operation. An solchen Choledochusfistel-Hunden konnte Pawlow[2]) nur zwei wirksame Reize beobachten, die Berührung der Duodenalschleimhaut mit Fett und mit Albumosen. Dagegen ließ sich weder ein psychischer Einfluß, noch ein solcher vom Magen her feststellen. Auch saure Reaktion im Duodenum erwies sich ihm im Gegensatz zu den Ergebnissen von Falloise[3]) und von Frouin[4]), die mit einer Gallenblasenfistel arbeiteten, als wirkungslos, dementsprechend wirkt auch Sekretin nicht auf den Erguß der Galle.[5]) An Hunden mit Duodenalfisteln kann man sehen, daß Salzsäureeinspritzung eine ganz unbedeutende Sekretion von Galle hervorruft, Einspritzung von Albumosen ins Duodenum hingegen eine sehr reichliche. Auch beobachtet man gleich nach der Fütterung, noch bevor etwas aus dem Magen ins Duodenum eintritt, zugleich mit der ersten Sekretion von Pankreassaft eine solche von Galle.[6]) Ob der Zusammenhang zwischen Duodenum und Leber ein reflektorischer oder durch das Blut vermittelt ist, steht nicht fest, doch spricht die Wahrscheinlichkeit für eine nervöse Verbindung. — Wie der Pankreassaft ergießt sich auch die Galle bei der periodischen „Leertätigkeit" des Verdauungskanales etwa alle zwei Stunden 10—20 Minuten lang in den Darm und gelangt, da hierbei der Pylorus offen ist, mit den anderen im Duodenum sich sammelnden Säften in den Magen.[7])

Endlich möchte ich Sie noch an die bei den Magenbewegungen erwähnte Erscheinung erinnern, daß der Pylorus auch sonst wohl einen Transport vom Darm in den Magen zulassen kann. Wie Pawlow und Boldireff[8]) beschreiben, findet man konstant Pankreassaft und Galle im

---

[1]) J. P. Pawlow, Ergebnisse der Physiologie, 1902, Biochemie, S. 275. — [2]) G. G. Bruno, Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg, **7**, 87 (1899). — [3]) A. Falloise, Acad. roy. de Belgique (Classe des sciences), 1903, pag. 757. — [4]) A. Frouin, Compt. rend. soc. biol., **56**, 461, 1904. — [5]) W. M. Bayliss und E. H. Starling, Journ. of Physiol., **28**, 325 (1902); **29**, 174 (1903). — [6]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907. — [7]) W. N. Boldireff, Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg, **11**, 1 (1904); Zentralbl. f. Physiol., **18**, 489 (1904). — [8]) W. N. Boldireff, Zentralbl. f. Physiol., **18**, 457 (1904).

Magen, wenn man Hunden mit Darm- oder Magenfisteln Öl in den Magen oder ins Duodenum einführt, oder wenn man intakten Menschen und Tieren Öl mit der Schlundsonde eingibt. Ich sagte Ihnen schon, daß ich an dem Vorkommen der Erscheinung bei normaler Verdauung zweifle, aber sie gibt uns ein Mittel an die Hand, auch beim Menschen ohne Eingriffe Galle und Pankreassaft zu bekommen. [1]) — Von der Sekretion der Galle beim Menschen wissen wir, daß sie auf Fette reichlich erfolgt, daß aber auch bei fettfreier Nahrung der Gesunde Galle im Darm hat und daß Patienten mit Gallenfisteln eine deutliche Steigerung der Sekretion während der Verdauung auch von fettfreier Nahrung zeigen. Wir wissen weiterhin, daß Abschluß der Galle vom Darm die Eiweißausnutzung nicht, die Fettresorption aber aufs schwerste beeinträchtigt; wir dürfen mit Sicherheit annehmen, daß die Absonderung der Galle und ihre Wirkung beim Menschen identisch ist mit der beim Hunde.

---

[1]) F. Volhard, Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 9; O. Faubel, Hofmeisters Beitr., **10**, 35 (1907).

7. Vorlesung.
Der Dünndarm.

Meine Herren! Wir haben uns bisher mit den Sekreten befaßt, die im Dünndarm verdauen, und Sie haben gehört, daß deren Sekretion vom Dünndarm her veranlaßt und geregelt wird. An der Verdauung beteiligt sich der Dünndarm, indem er selbst ein fermenthaltiges Sekret absondert, den Darmsaft oder Succus entericus. Seine Sekretion und Zusammensetzung ist schwerer zu untersuchen als die der anderen Verdauungssäfte, weil der Dünndarm ja gleichzeitig Resorptionsorgan ist. Das, was aus Darmfisteln abfließt, braucht nicht die gesamte Sekretmenge zu sein, sondern nur das, was noch nicht wieder resorbiert ist. Dann kommt der Speisebrei direkt mit den sezernierenden Zellen in Berührung und wir können sie nicht in normaler Weise reizen, ohne den Darm zu füllen und das Sekret zu verunreinigen. Endlich müssen wir die Möglichkeit erwägen, daß ein Teil der Darmfermente gar nicht ins Darmlumen zu gelangen braucht, sondern seine Wirksamkeit entfaltet, während das Resorbierte die Epithelzellen passiert, wozu es nach einer Berechnung Heidenhains[1]) zum allermindesten mehrere Minuten gebraucht. So erfolgt die Umwandlung des Prosekretins in Sekretin ausschließlich in der Darmwand, und so kann man es erleben, daß, im Gegensatz zum Pankreas und zum Magen, Extrakte der Dünndarmschleimhaut viel reicher an Fermenten sind als das aufgefangene Sekret.[2]) So sind denn die Zahlen für die Menge des Darmsaftes nur Minimalzahlen und so ist es schwer, Fermentuntersuchungen in dem reinen Sekret vorzunehmen, wie das Pawlows Methodik für das Pankreas ermöglicht hat.

Auf der inneren Oberfläche des Darmes[3]) sitzen die Zotten (villi intestinales) auf, Erhebungen der Schleimhaut von 0·2—1·0 *mm* Höhe und

---

[1]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, Bd. 43, Suppl., 1888. — [2]) F. Röhmann, 5. internat. physiol. Kongreß zu Turin 1901; auch J. Nagano, Pflügers Archiv, **90**, 389, 1902; O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 9, 1901; **36**, 13 (1902). — [3]) Vgl. V. v. Ebner, Köllikers Handbuch der Gewebelehre, Bd. 3, 172 (1899).

0·3—1·6 *mm* Dicke. Im oberen Teile des Darmes gehen 22—40 auf den Quadratmillimeter, im unteren Teile stehen sie weniger dicht. Zwischen den Zotten münden die Lieberkühnschen Drüsen oder Krypten, die 0·32 bis 0·45 *mm* lang den größten Teil der Schleimhaut einnehmen. Der Raum zwischen ihnen und das Innere der Zotten wird von sogenanntem adenoiden Gewebe eingenommen, einem Netzwerk, dessen Maschen außer durch sehr zahlreiche Blutgefäße von massenhaften weißen Blut- und Lymphkörperchen verschiedener Art angefüllt sind. Zahl, Anordnung und Aussehen dieser Lymphozyten, ihre Kerne und Einschlüsse zeigen je nach dem Verdauungszustande des Tieres, auch nach der Art des Futters, beträchtliche Unterschiede, die erst Heidenhain[1]), dann noch genauer Asher[2]) beschrieben hat. Ob es sich hier lediglich um eine Begleiterscheinung der Organtätigkeit handelt, die dem verstärkten Lymphflusse bei der Tätigkeit aller Drüsen entspricht (vgl. Vorlesung 17), oder ob den Lymphozyten bei der Verdauung und Resorption noch eine besondere Rolle zufällt, das wissen wir heute nicht.[3]) Aber wir kennen ja die Beziehungen der Lymphdrüsen und der weißen Blutkörperchen zu dem Kampfe des tierischen Organismus mit den Bakterien, und wir wollen daran denken, daß der Darmkanal aller Tiere von Bakterien wimmelt, deren merkwürdige Eigenschaften eine besondere Einwirkung des Organismus verraten. Es liegt nahe, den lymphatischen Apparat des Darmes als eine Schutzwehr gegen die im Lumen des Darmes lebenden Bakterien aufzufassen (vgl. Vorlesung 16). — Das Innere der Zotten nimmt ein weiter Lymphraum ein, den man allgemein als den Beginn des lymphatischen Resorptionsapparates ansieht (Vorlesung 11). Das lymphadenoide Gewebe des Darmes liegt teilweise direkt zutage — Peyersche Plaques —, sonst ist es von einem Epithel überzogen, das an Zotten und Krypten keine wesentlichen Unterschiede erkennen läßt. Ob die Krypten nur sezernieren oder auch resorbieren, ist unbekannt, und es ist auch — abgesehen von den vereinzelten Becherzellen, die nur Schleim absondern — nicht bekannt, ob dieselben Zellen sezernieren und resorbieren, oder ob verschiedene Zellen den beiden Funktionen des Dünndarmepithels dienen.

Die Sekretion des Darmsaftes ist seit lange an Darmfisteln nach Thiry oder Vella an Hunden[4]), Ziegen[5]), Rindern[6]) und Schafen[7]) untersucht

---

[1]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **43**, Suppl., 1888. — [2]) L. Asher (und Erdely), Zentralbl. f. Physiol., **17**, H. 25 (1903); A. Erdely, Zeitschr. f. Biol., **46**, 119 (1904); Firleiewitsch, Zeitschr. f. Biol., **47**, 42 (1905). — [3]) L. Asher, 15. Congrès international de Médecine, Lissabon 1906. Sektion II, Physiologie. — [4]) Gumilewski, Pflügers Archiv, **39**, 556 (1886); Fr. Krüger, Zeitschr. f. Biol., **37**, 229 (1897); A. Frouin, Compt. rend. soc. biol., **56**, 319, 461 (1904); **58**, 653 u. 1025 (1905); O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **36**, 129 (1897); **37**, 440 (1898); W. W. Sawitsch, Russki Wratsch, **1**, 200 (Ref. Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, **4**, 751 [1902]). — [5]) K. B. Lehmann, Pflügers Archiv, **33**, 180 (1884). — [6]) A. Frouin, Compt. rend. soc. biol., **56**, 806 (1904). — [7]) Fr. Pregl, Pflügers Archiv, **61**, 359 (1895).

worden: es wird ein Stück aus der Kontinuität des Darmes herausgeschnitten, der übrige Darm vereinigt und die Schlinge mit beiden Enden in die Bauchwunde eingenäht — nach Vella — oder das eine Ende eingenäht, das andere versenkt — Thiry. Auch an Menschen sind der Thiryschen Fistel entsprechende isolierte Darmschlingen gelegentlich nach Operationen zurückgeblieben.[1, 2, 3]) Es scheint, daß etwa ein Drittel des Dünndarmes in dieser Weise ausgeschaltet werden kann. Die isolierte Schlinge behält ihre Nerven und ihre Blutgefäße. Einige Beobachtungen[4]) sind auch an Darmschlingen gemacht worden, die ebenso isoliert, aber dann zu einem Ring vereinigt und versenkt wurden. Endlich hat Heile[5]) Beobachtungen an einer Cökalfistel gemacht, die so angelegt war, daß der Dünndarm nach außen mündete, ohne selbst berührt zu werden, und Pawlow[6]) hat bisweilen eine einfache, seitenständige Duodenalfistel[7]) benützt, um Saft zu gewinnen.

Der Darmsaft, der aus solchen Fisteln abläuft, ist eine hellgelbe, meist etwas opaleszierende, stark alkalische Flüssigkeit. Beim Menschen fanden Hamburger und Hekma:

Wasser	98·93%
Feste Bestandteile	1·07%
Gefrierpunktserniedrigung	— 0·62° C
Na_2CO_2	0·21%
ClNa	0·58%

Die anderen Beobachter fanden ähnliche Zahlen, nur meist eine höhere Alkaleszenz von 0·4—0·5% Soda, dafür weniger Chlornatrium. Von organischen Stoffen findet man immer einen schleimartigen, schwer koagulierbaren, wenigstens beim Menschen phosphorhaltigen[3]) Eiweißkörper und vor allem eine Reihe von Fermenten. Davon wirken die Fett und Nukleinsäure spaltenden nicht anders als die des Pankreas. Dagegen fehlen dem Darmsaft Fermente, die natives Eiweiß oder Stärke verdauen; die Darmfermente wirken vielmehr nur auf die Zwischenprodukte, die aus beiden durch Magen- und Pankreasfermente entstehen, vollenden also deren Wirkung.

---

[1]) H. J. Hamburger und E. Hekma, Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, **4**, 805 (1902); Kon. Akad. van Wetenschapen te Amsterdam. Mai 1902. — [2]) J. Nagano, Pflügers Archiv, **90**, 389 (1902); Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, **9**, 393 (1902). — [3]) F. Kutscher, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, **10**, 473 (1902). — [4]) L. Hermann, Pflügers Archiv, **46**, 93 (1890); W. Ehrenthal und Blitstein, Pflügers Archiv, **48**, 74 (1891); M. Berenstein, Pflügers Archiv, **53**, 52 (1893); F. Voit, Zeitschr. f. Biol., **29**, 325 (1893); K. Klecki, Zentralbl. f. Physiol., **7**, 736 (1893). — [5]) B. Heile, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, **14**, 474 (1905). — [6]) Vgl. die Zitate auf S. 14 u. 52; W. N. Boldireff, Arch. des scienc. biolog. de St. Pétersbourg, **11** (1904). — [7]) J. P. Pawlow, Ergebnisse der Physiologie, 1902, Biochemie, S. 277.

Es sind:

1. Erepsin.

Es ist von mir[1]) in Schleimhautextrakten entdeckt, von Kutscher und Seemann[2]), Salaskin[3]) und Falloise[4]) beim Hunde, von Hamburger und Hekma[5]) beim Menschen im Sekret des Dünndarmes gefunden worden. Nakayama[6]) fand es auch bei Rind und Kaninchen. Das Erepsin wirkt auf die koagulierbaren, nativen Eiweißkörper gar nicht ein, Kasein und Histon spaltet es langsam und unvollkommen; Protamine und einen Teil der Albumosen und Peptone spaltet es langsam, aber vollständig, andere Peptone und Albumosen spaltet es dagegen rapid auf. Welche Konfiguration für seine Wirkung maßgebend ist, wissen wir nicht, dagegen sehen wir, wie am leichtesten die Endprodukte der Pepsinverdauung von Erepsin weiter verwandelt wurden. Bei manchen anderen Albumosen und Peptonen dauert es Tage, bei dem Gemenge, das den Pylorus passiert oder das in vitro durch weitgehende Pepsinverdauung entsteht, nur Minuten, bis die Biuretreaktion verschwindet.[7]) Die nacheinander zur Wirkung kommenden proteolytischen Fermente sind also aufs feinste aufeinander eingestellt. Aus den Peptonen entstehen durch das Erepsin dieselben kristallinischen Spaltungsprodukte, wie durch Trypsin oder durch die Säurespaltung, aber die Erepsinverdauung unterscheidet sich dadurch von der tryptischen, daß sie bis zu Ende geht, daß sie das Eiweißmolekül vollständig in Aminosäuren zerlegt.[8])

2. Arginase.

Dies von Kossel und Dakin[9]) entdeckte, auch in anderen Organen des Körpers vorkommende Ferment zerlegt Arginin in Ornithin und Harnstoff. Es spaltet also die zweite Atomverkettung auf, die im Eiweiß enthalten und die für Trypsin und Erepsin nicht zugänglich ist, und vollendet damit die Zerlegung des Eiweiß in seine einfachsten Bausteine.

3. Nuklease.

Genau so wie Pankreasextrakte verwandeln Extrakte der Darmschleimhaut die Nukleinsäure in ihr nicht mehr gelatinierendes Spaltungsprodukt,

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **33**, 451 (1901); **35**, 134 (1902); **36**, 13 (1902); **47**, 286 (1906). — [2]) Fr. Kutscher und J. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 432 (1902). — [3]) S. S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 419 (1902). — [4]) A. Falloise, Arch. internat. de physiol., I, 261 (1904). — [5]) J. H. Hamburger und E. Hekma, Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, IV, 805 (1902); Kon. Akad. van Wetenschapen te Amsterdam, 1902, S. 733. — [6]) M. Nakayama, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **41**, 348 (1904). — [7]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **51**, 415 (1907). — [8]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 64 (1906); **51**, 415 (1907). — [9]) A. Kossel und H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **41**, 321 (1904); **42**, 181 (1904); Münchener med. Wochenschr., 1904, I, 545.

die „Nukleinsäure b“ [1]), und gerade wie beim Pankreas fanden Kutscher und Seemann [2]) die letzten Spaltungsprodukte der Nukleinsäure, als sie den Darm der Autolyse überließen. Das Sekret ist nicht untersucht.

4. Lipase.

Während alle früheren Beobachter ein fettspaltendes Ferment im Darmsaft vermißt hatten, ist es Pawlow und Boldireff [3]) kürzlich gelungen, ein solches zu finden. Es unterscheidet sich von der Lipase des Pankreas dadurch, daß es schwächer wirkt, aber dafür viel haltbarer ist. Seine Tätigkeit setzt langsam ein, dauert aber länger an, durch Galle ist es nicht aktivierbar; es spaltet nur emulgierte Fette.

5. Maltase.

Es ist von den verschiedensten Beobachtern [4]) festgestellt worden, daß Darmsaft kein Ptyalin oder nur eine so mäßige Menge — weniger als das Blut — enthält, daß ihr eine Bedeutung für die Verdauung nicht zukommen kann. Im Darmextrakt findet man es; da es aber auch im Blut und in allen Geweben vorkommt (vgl. Vorlesung 10), so braucht es kein Verdauungsferment zu sein. Dagegen enthält der Darmsaft konstant reichlich Maltase [5, 6, 7, 8, 9, 10]), die das Endprodukt des Ptyalins, die Maltose, in zwei Moleküle Glukose spaltet und ohne deren Eingreifen Maltose nicht resorbiert werden könnte. [11, 12]) Der obere Teil des Dünndarmes enthält mehr Maltase als der untere. [11])

6. Invertin.

Das Ferment, das Rohrzucker in je ein Molekül Glukose und Fruktose spaltet, wurde von Miura [13]), Pautz und Vogel [14]), Mendel [7]), Widdi-

---

[1]) Tr. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., **38**, 84 (1903); L. Iwanoff, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 31 (1903); M. Nakayama, Zeitschr. f. physiol. Chem., **41**, 348 (1904); Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., **18**, 508 (1893). — [2]) Fr. Kutscher und J. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chem., **35**, 432 (1902). — [3]) W. N. Boldireff, Zentralbl. f. Physiol., **18**, 460 (1904); Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg, **11** (1904). — [4]) W. Kühne, Heidelberger naturh.-med. Verein, N. F., II, 1, 1877; C. Hamburger, Pflügers Archiv, **60**, 543 (1895); L. B. Mendel, Pflügers Archiv, **63**, 425 (1896); J. H. Hamburger und E. Hekma, Journ. de phys. et de path. gén., **4**, 805 (1902); Amsterdamer Akad. d. Wissensch., 1902, S. 733; J. Nagano, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chir., **9**, 393 (1902). — [5]) W. Pautz und J. Vogel, Zeitschr. f. Biol., **32**, 304 (1895). — [6]) C. Hamburger, Pflügers Archiv, **60**, 543 (1895). — [7]) L. B. Mendel, Pflügers Archiv, **63**, 425 (1896). — [8]) J. Nagano, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., S. 393 (1902). — [9]) A. Falloise, Arch. internat. de physiol., **1**, 261 (1904). — [10]) E. Fischer und W. Niebel, Preuß. Akad. d. Wissensch., 30. Jan. 1896. — [11]) F. Röhmann, Pflügers Archiv, **41**, 411 (1887). — [12]) W. Reid, Journ. of Physiol., **26**, 427 (1901). — [13]) K. Miura, Zeitschr. f. Biol., **32**, 266, 1895. — [14]) W. Pautz und J. Vogel, ebenda, **32**, 304 (1895).

combe[1]) und Falloise[2]) beim Hund, von Miura und Nagano[3]) beim Menschen, von E. Fischer und Niebel[4]) beim Pferd gefunden, beim Rind jeden Alters dagegen vermißt.[4]) Auch Katzen und Kaninchen haben im Dünndarm Invertin. Röhmann[5]) und Miura fanden im oberen Dünndarm mehr Invertin als im unteren. Bemerkenswert und unaufgeklärt ist, daß das Invertin auch bei wirbellosen Meeresbewohnern vorkommt[6]) und daß ganz junge Föten von Katzen und Hunden als erstes auftretendes Ferment Invertin enthalten.[7]) Auch in Froscheiern hat Hartog[8]) Invertin gefunden. Gürber[9]) fand im Fruchtwasser mancher Tiere Fruktose, Langendorff[10]) im Darmkanal von Föten eine Kupfersulfat reduzierende Lösung. Vielleicht besteht hier ein Zusammenhang.

7. Laktase.

Das Ferment, das den Milchzucker in je ein Molekül Glukose und Galaktose spaltet, ist im Dünndarm verschiedener Tiere bald gefunden, bald vermißt worden.[11]) Die Widersprüche wurden, entsprechend einer Vermutung von E. Fischer und Niebel, von Weinland[12]) aufgeklärt. Danach haben junge Säugetiere, soweit untersucht, stets Laktase, und sie läßt sich auch bei Erwachsenen wieder erzeugen, wenn man ihnen Milchzucker zuführt. Diese Beobachtungen Weinlands sind das klarste Beispiel für die Anpassung der Fermentproduktion an den Bedarf, das wir kennen; sie scheinen auch durch die neuesten Einwendungen von Plimmer[13]) unerschüttert. Bei Nichtsäugetieren ist Laktase bisher nicht nachgewiesen. Nach Pautz und Vogel kommt sie nur im Jejunum reichlich, im Ileum nicht oder in geringerer Menge vor.

Da Invertin und Laktase nur im Dünndarm vorkommen[14]), ist ihre Untersuchung entscheidend für die Lehre von der Resorption und Verwertung der Kohlehydrate geworden (vgl. Vorlesung 10).

---

[1]) J. H. Widdicombe, Journ. of Physiol., **28**, 175 (1902). — [2]) A. Falloise, Arch. internat. de physiol., **1**, 261 (1904). — [3]) J. Nagano, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., **9**, 393 (1902). — [4]) E. Fischer und W. Niebel, Preuß. Akad. d. Wissensch., 30. Januar 1896. — [5]) F. Röhmann, Pflügers Archiv, **41**, 411 (1887). — [6]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 9 (1901). — [7]) Unveröffentlichte Beobachtungen. — [8]) M. Hartog, Journ. of Physiol., **31**, XLVII (1904). — [9]) Gürber, Zentralbl. f. Physiol., **19**, 315 (1905). — [10]) O. Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1879, S. 95. — [11]) E. Fischer und W. Niebel, Preuß. Akad. d. Wissensch., 30. Januar 1896; W. Pautz und J. Vogel, Zeitschr. f. Biol., **32**, 304 (1895); R. Orban, Prager med. Wochenschr., 1899, S. 33 (nach Maly **29**, 384); F. Röhmann und Sappe, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch., **28**, 2506 (zit. nach E. Fischer u. Niebel); A. Falloise, Arch. internat. de physiol., **1**, 261 (1904). — [12]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **38**, 16 (1899); auch F. A. Bainbridge, Journ. of Physiol., **31**, 98 (1904). — [13]) R. H. A. Plimmer, Journ. of Physiol., **35**, 20 (1906). — [14]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **47**, 279 (1905).

Sodann will ich hier noch einmal 1. an das Sekretin und 2. an die Enterokinase erinnern, die das Trypsinogen des Pankreassaftes in Trypsin umwandelt und die nur dann im Darmsafte enthalten ist, wenn Pankreassaft in den Darm kommt.[1]) Wir haben darin einen Beweis dafür, daß die Zusammensetzung des Darmsaftes durch die Art des Reizes variiert werden kann, worüber wir sonst nichts wissen.

Abweichend von dem besprochenen Darmsaft ist das Sekret der sogenannten Brunnerschen Drüsen, die im Anfangsteil des Duodenums liegen und sich auch histologisch von den Lieberkühnschen Drüsen unterscheiden. Ihr Sekret, das Pawlow und Ponomarew[2]) und Abderhalden und Rona[3]) untersucht haben, enthält gleichzeitig Pepsin, Diastase, Invertin, Steapsin und Enterokinase, dagegen weder Trypsin noch Erepsin. Es bildet also einen Übergang zwischen Magen- und Darmsaft.

Über die Sekretion des Darmsaftes ist bekannt, daß er auf mechanische Reizung, Einführen eines Gummirohres, Reiben der Darmschleimhaut mit einem Glasrohr, abgesondert wird.[4]) Vermutlich veranlaßt also auch die Anfüllung des Darmes mit Speisebrei Absonderung. Reichlicher fließt er, wenn bestimmte chemische Reize, vor allem Salzsäure, aber auch Seifen, Äther und Chloral die Darmwand treffen.[5]) Und diese chemische Reizung beschränkt sich nicht auf die direkt betroffene Schlinge, sondern der gesamte Darm beginnt zu sezernieren; dementsprechend sahen Sawitsch[4]), Frouin[5]), Pregl, Hamburger und Hekma, Heile, Nagano und Busch[6]) während jeder Verdauung auch aus leeren und isolierten Darmstücken sich Darmsaft ergießen. Frouin[7]) und Bottazzi und Gabrieli[8]) beobachteten Sekretion, als sie Darmsaft bzw. den Extrakt der Darmschleimhaut in die Blutbahn einspritzten, und schließen daraus auf einen sekretinartigen Mechanismus. — Außerdem wird der Darmsaft ebenso wie Pankreassaft und Galle während der periodischen Tätigkeit des nüchternen Verdauungskanales sezerniert[9]); dieser Saft enthält Enterokinase. Und endlich haben Moreau, Hanau[10]), Mendel[11]) und Falloise[12]) beobachtet, daß sich Dünndarmschlingen schwappend mit Flüssigkeit füllen, sobald man die mit den Arterien im Mesenterium laufenden Nerven durchschneidet;

---

[1]) W. W. Sawitsch, Russki Wratsch, I, 200 (1902). Ref. Journ. de Physiol. et de Path. gén., **4**, 751. — [2]) Ponomarew, Malys J.-B., **32**, 470 (1902). — [3]) E. Abderhalden und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem., **47**, 359 (1906). — [4]) W. W. Sawitsch, l. c. — [5]) A. Frouin, Compt. rend. Soc. biol., **56**, 461 (1904); **58**, 653 (1905). — [6]) W. Busch, Virchows Archiv, **14**, 140 (1858). — [7]) A. Frouin, Compt. rend. soc. biol., **58**, 702 (1905). — [8]) Fil. Bottazzi et L. Gabrieli, Arch. internat. de Physiol., **3**, 156 (1905). — [9]) Vgl. S. 23; W. N. Boldireff, Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg, 11 (1904). — [10]) A. Hanau, Zeitschr. f. Biol., **22**, 195 (1886). — [11]) L. B. Mendel, Pflügers Archiv, **63**, 425 (1896). — [12]) A. Falloise, Arch. internat. de Physiol., **1**, 261 (1904).

Falloise hat in diesem „paralytischen Darmsaft" die Darmfermente gefunden, Erepsin, Invertin und Enterokinase. Die Erscheinung ist interessant, weil sie den Einfluß des Nervensystems auf die Sekretion des Darmsaftes zu beweisen scheint. Sie ist es, die alle Resorptionsversuche am isolierten Darm so erschwert.

Das Wasser des sezernierten Darmsaftes wird gewöhnlich sehr schnell wieder resorbiert, die festen Bestandteile dagegen bleiben zum großen Teil zurück, in Vellaschen Darmfisteln findet man häufig ein schleimiges, bandförmiges Gebilde, das mit Leukozyten und vereinzelten Darmepithelien besetzt ist. Ja es ist recht wahrscheinlich, daß diese unresorbierten festen Bestandteile des Darmsaftes vielleicht zusammen mit den entsprechenden Rückständen der anderen Sekrete, von Bakterien zersetzt und umgewandelt, den Hauptbestandteil des Kotes bilden. Hermann, Voit und Klecki sahen in den versenkten Darmringen sich eine kotähnliche Masse ansammeln, die offenbar durch Bakterien umgewandelte Darmsaftreste waren.

Infolge der schnellen Resorption ist die Menge des Darmsaftes nicht zu bestimmen. Sie ist nach Frouin bei gleicher Reizung im oberen Duodenum am größten, im unteren schon nur ein Drittel so groß und nimmt weiter abwärts noch mehr ab. Bei einem mittelgroßen Hunde schätzt Frouin die Tagesmenge auf mehrere 100 *cm*³, Nagano berechnet 150 bis 200 *cm*³ pro Mahlzeit. Hamburger und Hekma sahen beim Menschen aus einem kurzen Darmstüsk 170 *cm*³ pro Tag abfließen; sie und Busch[1]) berechnen mehrere Liter pro Tag, noch mehr Pregl beim Schaf, Ellenberger und Hofmeister[2]) und Goldschmidt[3]) beim Pferd; gewiß mit vollem Recht.

Vor allem aber sehen wir, meine Herren, wie früher beim Magen, so jetzt beim Dünndarm, wie genau Zufuhr und Abfuhr, Sekretion und Resorption aufeinander eingestellt sind. Erinnern Sie sich, bitte, der großen Flüssigkeitsmengen, die der Magen produziert. Frißt ein Hund 100 *g* Fleisch, so passieren 300—400, säuft er 250 *cm*³ Milch, so passieren 500—600 *cm*³ den Pylorus, bei der gewöhnlichen Nahrungsaufnahme also mehrere Liter. Dazu kommen gleich zu Anfang große Mengen Pankreassaft und Galle, weiterhin der eben beschriebene Darmsaft. Aber die Absonderung dieser Massen verteilt sich auf Stunden. Und trotz dieser riesigen Flüssigkeitsmengen finden Sie im ganzen Darm in der Regel nur wenig dünnen Brei. Um das zu erzielen, muß das Zusammenwirken der Organe genau geregelt sein.

---

[1]) W. Busch, Virchows Archiv, **14**, 140 (1858). — [2]) Ellenberger und Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chem., **11**, 497 (1887). — [3]) H. Goldschmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem., **11**, 286 u. 428 (1887).

Ich nehme einen Hund, der einige Finger breit unterhalb des Pylorus, gerade an der Stelle, wo der Gallengang und der obere Pankreasgang münden, eine Kanüle[1]) im Duodenum trägt. Die Kanüle gestattet, den Speisebrei, wie er durch den Pylorus durchtritt, und die Sekrete aus dem oberen Pankreas- und dem Gallengang quantitativ aufzufangen, aber sie gestattet außerdem, abwärts ins Duodenum Flüssigkeit einzuspritzen. Läßt man den Hund hungern und öffnet dann die Kanüle, so entleeren sich aus dem Magen einige Klumpen schleimigen, schaumigen Speichels, sonst bleibt die Kanüle trocken. Nun frißt der Hund in wenigen Sekunden 50 *g* rohes, nur in grobe Würfel geschnittenes Fleisch: 2—4 Minuten später fließt aus der Kanüle eine helle, gelbe, schleimige Flüssigkeit, die rotes Lackmuspapier stark bläut und eine Fibrinflocke in 1—2 Minuten auflöst, ein Gemenge von Pankreassaft und Galle, vielleicht auch Darmsaft. Das Ausfließen dauert 10—15 Minuten an und es fließen etwa ebensoviel Kubikzentimeter ab. Plötzlich, etwa 8—12 Minuten nach der Fütterung, spritzt aus der Kanüle eine ebenfalls helle, kaum gefärbte Flüssigkeit heraus, die intensiv sauer ist. 1—2 Minuten vergehen, während deren Pankreassaft und Galle weiter fließen, dann kommt ein neuer Schuß Mageninhalt dazwischen gespritzt. Allmählich kommen die Schüsse häufiger, die alkalischen Sekrete hören auf, und 20—25 Minuten nach der Fütterung entleert sich mit großer Regelmäßigkeit etwa alle 15—20 Sekunden ein Schuß Mageninhalt aus der Kanüle. Ein Schuß ist etwa 1 cm^3, dazwischen kann man abortive Schüsse beobachten, die nur einige Tropfen betragen. Die Flüssigkeit ist ganz dünnflüssig, durch Hämatin aus dem Fleisch schwach gelb gefärbt und durch kleinste ungelöste Partikelchen ganz wenig getrübt; läßt man sie stehen, setzt sie einen spärlichen Bodensatz ab, der hauptsächlich aus Kernsubstanzen besteht, daneben etwas Magenschleim enthält und vereinzelte Muskelreste erkennen läßt. Über 90% des Fleischstickstoffes aber sind darin schon in gelöster Form enthalten, in der Hauptsache als echtes Pepton. Greift man nun nicht ein, so dauert diese fast rein flüssige Entleerung eine Zeitlang an, etwa 40—50 Minuten nach der Fütterung aber erscheinen vereinzelte größere Stückchen Fleisch in der Kanüle, die durch den Magensaft stark angedaut, braun und schlüpfrig sind. Wenn man feingehacktes Fleisch verfüttert, so kommen dann schon ganze Klumpen braunen, schlüpfrigen Fleisches hervor. Will man natürliche Verhältnisse schaffen, so muß man Mageninhalt von einem früheren Versuche nun abwärts ins Duodenum einspritzen. Auf jede solche Einspritzung versiegen nach 20—30 Sekunden die Schüsse aus dem Magen, nach zirka 1 Minute aber kommt wasserheller, stark alkalischer Pankreassaft aus der Kanüle

[1]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907; L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **45**, 185 (1905).

getropft, dem sich 1—2 Minuten später gelbe, schleimige Galle beimengt. Diese Sekretion von Galle und Pankreassaft überdauert den Schluß des Pylorus, so daß etwa 5—7 Minuten nach der Einspritzung von 10 cm^3 Mageninhalt zwischen die noch auslaufenden alkalischen Sekrete schon saure Schüsse hereingespritzt kommen. Man sieht dann gut den Niederschlag, den Galle in dem sauren Mageninhalt erzeugt. Richtet man die Einspritzungen so ein, daß man ebensoviel injiziert, wie aus der Fistel herausläuft, so dauert die Entleerung von flüssigem Mageninhalt mit sehr wenig Festem noch etwa 1 Stunde länger als bei offener Kanüle. Nach $1^1/_2$ Stunden — bei 50 *g* Fleisch — ist der Magen in der Hauptsache leer, nun beginnen die Schüsse unregelmäßig zu werden und es erscheinen trotz Einspritzungen von Säure einzelne gröbere Fleischstückchen in der Fistel, schließlich kommen nur ganz vereinzelte Schübe. Die vollständige Entleerung des Magens zieht sich so recht lange hin, 40 Minuten und mehr. Dabei werden Pankreassaft und Galle auch ohne Einspritzung in kleinen Mengen sezerniert, und zum Schlusse erscheint in der Kanüle eine von allen anderen verschiedene, helle, stark fadenziehende, alkalische Flüssigkeit — Pylorussekret — und der deutlich erkennbare schaumige Speichel.

Füttert man Brot, so beginnt nach 10 Minuten eine wenig reichliche Sekretion von Pankreassaft und Galle, und erst nach 30—35 Minuten entleert sich zuerst Mageninhalt, der schwächer sauer ist als bei Fleischfütterung und von vornherein viel Festes enthält; er ist keine Flüssigkeit, sondern ein saurer, schleimiger, brothaltiger Brei; die chemische Untersuchung ergibt eine weitgehende Verzuckerung der Stärke. Dabei entleert sich, besonders wenn man den Brotbrei abwärts einspritzt, reichlich Pankreassaft und besonders sehr viel Galle. Das Gemisch von Mageninhalt und Darmsekreten, wie man es aus der Duodenalfistel auffängt, ist bei Fleischfütterung durch Überwiegen des Magensaftes stark sauer, bei Brot alkalisch. Auch bei Brotfütterung wird die Magenentleerung gegen Ende unregelmäßig und ganz langsam und zum Schlusse fließt alkalischer Schleim und Speichel.

Noch länger dauert die schon beschriebene[1]) Entleerung des Magens bei Milchfütterung.

Sie sehen aus dieser Schilderung, wie langsam der Übergang der Speisen in den Darm geschieht. So kommt es, daß der Dünndarm niemals etwa voll und wurstförmig ist, er ist immer flach und hat wenig Inhalt. Vom Pylorus bis gegen das untere Ileum findet man spärliche Mengen eines lockeren, dünnen, schleimigen, häufig von Schaumbläschen

---

[1]) Vorlesung 2.

durchsetzten Breies. Beim Pflanzenfresser ist die Konsistenz derber, daneben findet man Flüssigkeit. Erst gegen Ende des Ileums wird der Inhalt reichlicher und fester, bei Fleischnahrung pechartig, bei Pflanzennahrung mehr krümelig; beim Menschen enthält hier der schon kotähnliche Chymus 4·9—11·2% Festes. [1]) Mikroskopisch sieht man vereinzelte Muskelreste und Stärkekörner, sonst nur Bakterien, amorphe Flocken, vereinzelte Epithelien und Leukozyten. [1]) Nur bei unaufgeschlossener Pflanzennahrung treten daneben deren Reste mikroskopisch oder schon mit bloßem Auge sichtbar hervor. Die chemische Untersuchung ergibt stets eine gewisse Menge schlecht koagulierbares Eiweiß, das aus den Sekreten, hauptsächlich aus dem Darmsaft stammt, und alle Produkte, die aus den Nahrungsstoffen durch die Fermente vorübergehend oder endgültig entstehen. Darauf werde ich bei den einzelnen Nahrungsstoffen zu sprechen kommen. Das genau geregelte Zusammenwirken von Sekretion und Zufuhr zeigt sich am deutlichsten darin, daß die Reaktion durch den ganzen Dünndarm eine fast ganz gleichmäßig neutrale ist. [2]) Die Säuren sind die Salzsäure des Magensaftes, die durch Steapsin in Freiheit gesetzten und durch die Galle wasserlöslich gemachten Fettsäuren, die sauren Valenzen der Eiweißspaltungsprodukte, die Kohlensäure der Sekrete und endlich eine Reihe organischer Säuren, die von Bakterien aus den Kohlehydraten, vielleicht auch aus den Eiweißkörpern der Nahrung entstehen, vor allem Milchsäure, daneben Essigsäure und andere Säuren der Fettreihe. Auch Schwefelwasserstoff kann gebildet werden. Ihnen gegenüber steht, da Ammoniak und die basischen Spaltungsprodukte des Eiweißes sich mit den sauren etwa abpaaren, ausschließlich das Natron der Sekrete, das also immer dem Bedarf entsprechend abgesondert werden muß. Der Chymus verhält sich wie eine mit Kohlensäure übersättigte Lösung von Alkali. Es ist durch Schierbeck [3]) festgestellt worden, daß gerade diese Reaktion für alle Verdauungsfermente mit Ausnahme des Pepsins — und vielleicht teilweise des Trypsins — das Optimum darstellt.

Von der Sekretion im Dickdarm wissen wir äußerst wenig. Bei Mensch [4]) und Tier [5]) hat man nur etwas schleimige Flüssigkeit gesehen. Doch sind diese Beobachtungen nicht allzu beweisend. Im Coecum und im

---

[1]) A. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **28**, 311 (1891). — [2]) I. Munk, Zentralbl. f. Physiol., **16**, 33 u. 146 (1902); M. Matthes und F. Marquardsen, Zentralbl. f. Physiol., **16**, 145 (1902); vgl. auch Macfadyen, Nencki und Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **28**, 311 (1891); B. Moore und D. P. Rockwood, Journ. of Physiol., **21**, 58 (1897); A. Schmidt, Arch. f. Verdauungskrankheiten, **4**, 137 (1898). — [3]) N. P. Schierbeck, Skandinav. Arch. f. Physiol., **3**, 344 (1891). — [4]) W. Petersen, Münchener med. Wochenschr., 1902, S. 41. — [5]) G. B. Berlazky, Dissertation. St. Petersburg 1903.

Kolon des Pferdes fanden Ellenberger und Hofmeister[1]) und Goldschmidt[2]) große Mengen Flüssigkeit, die aus den oberen Darmabschnitten stammen, aber auch vom Dickdarm sezerniert sein können, und vor allem fand Tappeiner[3]) im Coecum der Pflanzenfresser große Mengen organischer Säuren, die offenbar an Ort und Stelle durch Bakterien entstanden waren. Die Säuren waren in Form ihrer Natronsalze vorhanden; das Alkali ist also doch wohl hier sezerniert worden. — Fermente des Dickdarms sind nicht bekannt; nur das Coecum[4]) sezerniert noch kleine Mengen der Dünndarmfermente; die übrige Dickdarmschleimhaut enthält weder Invertin[5]) noch Erepsin.[6]) Damit ist aber nicht gesagt, daß im Dickdarm nicht verdaut wird. In den Dickdarm gelangen aus dem Dünndarm bei Menschen[7]) und Tieren Trypsin[7, 8, 9]), Steapsin[9]), Diastase[7, 9]) und Invertin[9]), und außerdem ist der Dickdarm, speziell der Blinddarm, wie später zu erwähnen (Vorlesung 16), der Hauptsitz der Darmbakterien. Diese spalten Eiweiß und Kohlehydrate zunächst ganz so, wie es die Verdauungsfermente tun, und so kommt es im Dickdarm zu einer „Nachverdauung"[10]), die zwar bei animalischer und leicht verdaulicher Pflanzenkost kaum eine Rolle spielt, bei unaufgeschlossener Pflanzennahrung aber sehr bedeutend sein kann. Bei Kaninchen verschlechtert sich die Eiweißverdauung bei Ernährung mit Hafer etwas, mit dem unaufgeschlossenen Heu beträchtlich.[11]) Bei den Grasfressern, bei Pferden und Wiederkäuern, ist die Blinddarmverdauung noch wichtiger.[12]) Wie liegen nun die Dinge beim Menschen? Die Verdauungs- und Resorptionsfähigkeit des Dickdarms hat wegen der Frage der Nährklystiere Ärzte und Physiologen früher sehr interessiert. Heute weiß man durch die Untersuchungen von Cannon (Vorlesung 3), daß der Sphincter ileo-colicus sich vor heraufkommenden Nährklystieren öffnet und daß diese also im Dünndarm verdaut und aufgesogen werden können. Viele der früheren Untersuchungen haben ihre Beweiskraft verloren und wir sind hauptsächlich auf die Beobachtungen an Patienten mit Blinddarmfisteln angewiesen[13, 14, 15, 16]), die uns noch öfters beschäftigen werden. Beim Menschen

---

[1]) Ellenberger und Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **11**, 497. — [2]) H. Goldschmidt, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **11**, 428 (1887). — [3]) H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., **20**, 52 (1884). — [4]) Berlazky, Diss. St. Petersburg 1903. — [5]) K. Miura, Zeitschr. f. Biol., **32**, 266 (1895). — [6]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **33**, 451 (1901). — [7]) J. C. Hemmeter, Pflügers Archiv, **81**, 151 (1900). — [8]) J. Grober, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **83**, 309 (1905). — [9]) B. Heile, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, **14**, 474 (1905). — [10]) A. Schmidt, Arch. f. Verdauungskrankheiten, **4**, 137 (1898). — [11]) N. Zuntz und W. Ustjanzew, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1905, S. 403. — [12]) N. Zuntz, Pflügers Archiv, **49**, 477 (1883); H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., **19**, 228 (1883); **20**, 52 (1884). — [13]) B. Heile, Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, **14**, 474 (1905). — [14]) A. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., **28**, 311 (1898). — [15]) G. Honigmann, Arch. f. Verdauungskrankheiten, **2**, 296 (1896). — [16]) Ad. Schmidt, Arch. f. Verdauungskrankh., **4**, 137 (1898).

hängt die Größe der Dickdarmverdauung ganz von der Nahrung ab; sobald er zellulosereiche, unaufgeschlossene Nahrung genießt, Brot aus grobem Mehl, unzerkleinerte Erbsen, Äpfel, Kartoffeln, verhält er sich wie die Pflanzenfresser. Der Speisebrei enthält am Ende des Dünndarms noch Pepton, bis zu 4·75% Zucker, selbst unveränderte Stärkekörner und ungelöstes Eiweiß.[1]) Die Dickdarmverdauung ist dann erheblich. Ich werde bei der Frage von der Kotbildung noch eingehender auf diese Dinge zurückkommen (Vorlesung 15).

Dagegen möchte ich hier noch einiges über die außerordentliche Anpassungsfähigkeit des Verdauungsapparates sagen, die es ihm gestattet, selbst erhebliche Störungen, den Ausfall ganzer Sekrete glatt zu kompensieren. Sie haben schon jetzt bei der Erwähnung der Verdauungssekrete gehört, und Sie werden sich bei der Aufzählung der Fermente noch genauer überzeugen, daß fast alle Fermente zwei-, ja dreimal vorhanden sind. Die Eiweißkörper können durch Pepsin und Trypsin gelöst, durch Trypsin und Erepsin gespalten werden, das stärkelösende Ptyalin ist im Speichel und im Pankreassaft, die Nuklease im Pankreas- und im Darmsaft, eine Lipase im Magen-, im Pankreas- und im Darmsaft vorhanden. Die Aufschließung der Nahrung durch die Bakterien erfolgt bei den Wiederkäuern im Pansen und im Blinddarm, bei zu schnellem Transport durch den Dünndarm wird der Chymus durch die Antiperistaltik des Colon ascendens im Blinddarm festgehalten und nachverdaut. Wie ein Automobil 3 Bremsen hat und anhalten kann, auch wenn eine von ihnen versagt, so kann die Verdauung bestehen bleiben, selbst wenn eines der Sekrete mangelt. Bei manchen Tieren fehlt in den ersten Tagen des Lebens das Pepsin[2]), und die Milcheiweiße werden doch verdaut; von Fleisch werden je nach dem Grade seiner Zerkleinerung bald schon über 90% im Magen peptonisiert, bald erreichen über 40% den Darm ganz unverdaut und die Ausnutzung bleibt die gleiche. Ja, an den Ausfall des ganzen Magens kann der Organismus sich gewöhnen[3]), und andrerseits kann das Trypsin ganz fehlen, ohne daß die Eiweißausnutzung merklich Not leidet.[4]) Mit welchen Mitteln erreicht der Organismus diese Kompensation? Ich habe Ihnen ein Mittel genannt, daß nämlich die Bewegungen des Dünndarms, mit denen er den Speisebrei durchknetet, immer solange dauern, wie noch etwas Lösliches vorhanden ist. Aber es gibt noch andere Mittel. Ich habe bei Hunden mit

---

[1]) A. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., **28**, 311 (1898). — [2]) O. Hammarsten, Beitr. z. Anat. u. Physiol. C. Ludwig zum 60. Geburtstage gewidmet. 1875; O. Cohnheim u. F. Soetbeer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **37**, 467 (1903). — [3]) M. Ogata, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1883, S. 89; A. Hoffmann, Münchener med. Wochenschr., 1898, 560. — [4]) W. Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol., **29**, 86 (1892); **31**, 12 (1895); S. Rosenberg, Pflügers Archiv, **70**, 371 (1898).

Duodenalfisteln gelegentlich beobachtet[1]), daß infolge einer vorübergehenden Erkrankung die Magensaftsekretion ganz versiegte, oder wenigstens erheblich verringert war. Dann stieß der Pylorus, den kein Säurereflex verschloß, verfüttertes Fleisch in kurzer Frist aus, und regelmäßig war nun die Sekretion des Pankreassaftes vermehrt; in einem Falle, in dem gar kein Magensaft abgesondert war, floß der Pankreassaft ohne jede Säureeinspritzung besonders reichlich und kompensierte das Fehlen des Magensaftes dadurch so gründlich, daß ich den Hund für verdauungsgesund gehalten hatte. Beim Menschen sind ähnliche Fälle von symptomlos verlaufener Magensaftachylie bekannt. Wir kennen die Reize, die außer dem Sekretin auf das Pankreas wirken, zu wenig, um den Mechanismus dieser kompensatorischen Vermehrung zu übersehen, seine Aufklärung wäre aber von höchstem Interesse, da er vermutlich durchsichtiger ist, als die morphologischen Kompensationen, die so vielfach studiert und so gänzlich rätselhaft sind.

Diese Kompensationen erschweren die experimentelle Untersuchung sehr. Wenn ich einem Tiere die Ausführungsgänge des Pankreas unterbinde, nutzt es das Eiweiß noch ausgezeichnet aus. Exstirpiere ich nachher den Magen, so kann es kein Eiweiß mehr verdauen und geht an der zweiten Operation in kurzer Zeit zugrunde. Kehre ich die Reihenfolge der Eingriffe um, so erscheint der Magen als das entbehrliche, das Pankreas als das lebenswichtige Organ, und ähnliche Beispiele ließen sich häufen. Aber diese Kompensationen zeigen auch, welche Mühe der Organismus aufwendet, um das Ziel der Verdauung unter allen Umständen zu erreichen, die vollständige Zerlegung der Nahrung.

---

[1]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581.

8. Vorlesung.

Die Fermente.

Meine Herren! Wir haben uns in den letzten Vorlesungen mit den Verdauungssäften und ihrer Zusammensetzung beschäftigt, und wir haben dabei als ihren wichtigsten Bestandteil die Fermente kennen gelernt. Die Fermente sind das Handwerkszeug, mit dem der Organismus chemische Umsetzungen, Spaltungen und Oxydationen ausführt, und ehe wir deshalb die Schicksale der einzelnen Nahrungsmittel bei der Verdauung und weiterhin im Körper besprechen, müssen wir uns mit den Fermenten etwas eingehender befassen.

Von verdauenden Fermenten war schon in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts die Rede, dann aber kam eine lange Periode, in der man Fermente und Gärungsorganismen zusammenwarf, und erst allmählich und spät hat sich unter dem Einflusse von Brücke, Kühne und Emil Fischer die heutige Lehre von den Fermenten als chemischen Körpern entwickeln können. Die Fermente oder Enzyme — zwischen beiden Namen besteht kein Unterschied — sind chemische Körper unbekannter Konstitution, die von lebenden Organismen produziert werden, und die in wässeriger Lösung äußerst intensive, aber streng spezifische chemische Wirkungen ausüben können. Wie Sie sehen, ist das eine recht weit gefaßte Definition, aber einiges weitere über die Eigenschaften der Fermente können wir in der Tat noch hinzufügen.[1])

I. Physikalische Eigenschaften der Fermente.

Alle Fermente sind nur in Wasser löslich und werden aus wässerigen Lösungen schon durch Alkohol, Azeton und manche Salze gefällt. Dann

---

[1]) Hier soll nur von den spaltenden oder oxydierenden Fermenten die Rede sein. Das Labferment ist kein besonderes Ferment (Vorlesung 13), und das Fibrinferment steht so außerhalb aller anderen Fermente, daß ich hier von ihm absehen will.

sind sie zwar durch Ton filtrierbar, aber nicht oder sehr wenig dialysierbar und werden in wässeriger Lösung durch Temperaturen von 60—80 momentan zerstört, d. h. so verändert, daß sie ihre Wirkungen nicht mehr ausüben können. Im wasserfreien, ungelösten Zustand vertragen sie dagegen, wenigstens zum Teil, die Siedehitze und noch höhere Temperaturen. In diesen Eigenschaften stimmen die Fermente also mit den koagulierbaren Eiweißkörpern vom Typus der Albumine überein und sie sind daher auch nicht selten für Eiweißkörper[1]) gehalten worden. Mit Unrecht, wie die Darstellung eiweißfreier Fermentlösungen seit Brücke[2]) gelehrt hat. Ob diese Ähnlichkeit mit den Eiweißkörpern davon herrührt, daß sie gleich diesen Kolloide sind, oder auf anderen Eigenschaften, ist unbekannt. Die Zerstörbarkeit durch Erwärmen aber ist vielleicht nur ein Ausfluß ihrer allgemeinen Labilität. Fermentlösungen verlieren meist rasch ihre Wirksamkeit, und zwar gerade wenn sie sich unter den für diese Wirksamkeit geeignetsten Bedingungen, der besten Temperatur, der richtigsten Reaktion, befinden. Gereinigte alkalische Trypsinlösungen oder natürlicher Magensaft werden bei Körpertemperatur in einigen Stunden vollständig unwirksam, Zymaselösungen und Lösungen des glykolytischen Muskelferments gehen selbst bei 0° in 1—2 Tagen immer zugrunde, und ähnliches gilt mehr oder weniger von allen Fermenten. Auch hier ist uns der Grund dieser Labilität nicht ersichtlich, und der Vergleich, den Bayliss[3]) mit den Toxinen anstellt, die so leicht in Toxoide übergehen, erklärt uns ein Unbekanntes durch ein anderes.

Charakteristisch für alle Fermente ist auch, daß sie an allen möglichen Niederschlägen fest haften, an gerinnendem oder sonstwie gefälltem Eiweiß, an sich bildendem Kalziumphosphat usw. Dies Mitgerissenwerden hat seit Brücke zur Darstellung der Fermente gedient, doch ist es keineswegs sicher, ob es sich dabei wirklich nur um eine physikalische Adsorption handelt, ob nicht vielmehr die Fermente nur mit den Eiweißkörpern etc. gleiche Löslichkeit besitzen.[4])

2. Chemische Eigenschaften der Fermente.

Von diesen wissen wir herzlich wenig. Tunlichst gereinigte Fermentlösungen geben keine irgendwie charakteristischen Reaktionen[5]), da die

[1]) M. Nencki und N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 291 (1901). — [2]) E. Brücke, 1861; vgl. auch J. Cohnheim, Zuckerbildende Fermente, Virchows Archiv, **28**, 241 (1863); M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 135 (1900). — [3]) W. M. Bayliss, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg, **11**, Suppl., 261 (1904) (Pawlow-Jubelband). — [4]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 135 (1900); besonders eingehende Studien hat in letzter Zeit S. G. Hedin über Fermentadsorption angestellt. Zeitschrift f. physiol. Chemie, **52**, 412 (1907); Biochemical Journal, **2**, 81 (1907). — [5]) J. Cohnheim, Virchows Archiv, **28**, 241 (1863).

Fällungen durch Schwermetalle, durch Tannin etc., auf Beimengungen zu beruhen scheinen. Gemeinsam scheint allen Fermenten nur zu sein, daß sie sich durch Ammonsulfat aussalzen lassen[1]), einige, wie das Trypsin, bei voller Sättigung der Lösung[1, 2]), andere, wie Erepsin[3]) und Aldehydase[1]), schon bei niedrigerer Konzentration. Doch verhindert in der Regel das Mitgerissenwerden durch die Eiweißkörper, die Differenzen etwa zur Trennung der Fermente voneinander zu benützen.[4])

Was wir chemisch von den Fermenten wissen, ist nur, daß jedes Ferment in irgend einer engen Beziehung zu dem Körper steht, auf den es wirkt. Ferment und Substrat passen nach E. Fischers[5]) bekanntem Bilde zusammen wie Schlüssel und Schloß. Am genauesten bekannt ist diese Zusammengehörigkeit zwischen dem spaltenden Ferment und dem gespaltenen Körper, die sog. Spezifizität der Fermente bei den Kohlehydraten. Mit der Aufklärung der Konstitution der Zuckerarten hat E. Fischer auch die Chemie der zuckerspaltenden und zuckerverbrennenden Fermente und damit die Chemie der Fermente überhaupt in entscheidender Weise aufgeklärt.[6]) Von den hydrolytischen Fermenten, von denen die Doppelzucker und die Glukoside gespalten werden, zerlegt zwar jedes mehrere Substanzen. Aber die Substanzen, auf die ein und dasselbe Ferment wirkt, müssen in der sterischen und sonstigen Konfiguration der Stelle, an der das Ferment angreift, weitgehende Übereinstimmung zeigen. Vor allem wird von zwei optischen Antipoden immer nur der eine von dem Ferment angegriffen. Traubenzucker und Methylalkohol bilden zwei Glukoside, das α- und β-Methylglukosid, die sich nur durch die sterische Anordnung voneinander unterscheiden.

```
α-Methylglukosid              β-Methylglukosid
H3COCH                        HCOCH3
  |  \                          |  \
 HCOH  \                       HCOH  \
  |     >O                      |     >O
 HOCH  /                      HOCH  /
  |  /                          |  /
 HC                            HC
  |                             |
 HCOH                          HCOH
  |                             |
 HCH                           HCH
 OH                            OH
```

[1]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 135 (1900). — [2]) W. Kühne, Verhandl. d. Heidelberger naturhist.-med. Vereins, N. F., III, 463 (1886); K. Mays, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **38**, 428 (1903). — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **33**, 451 (1901). — [4]) Vgl. M. Jacoby, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **46**, 28 (1901). — [5]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **26**, 60 (1898). — [6]) Vgl. Vorlesung 9 und 10.

Von den in Betracht kommenden Fermenten spaltet Invertin das α-Glukosid und außerdem einen so verschiedenen Körper wie den Rohrzucker, dagegen nicht das β-Glukosid. Emulsin (und Laktase) dagegen spalten Amygdalin, Milchzucker und das β-Methylglukosid, nicht aber das der α-Reihe. Das dritte bekannte Ferment, die Maltase, spaltet die Maltose, aber keines der Methylglukoside. Hier ist also die sterische Konfiguration entscheidend; daß aber auch die Gesamtkonfiguration des Moleküls sehr in Betracht kommt, beweist der Unterschied zwischen dem β-Methylglukosid und dem β-Methylxylosid:

Glukosid

$HCOCH_3$
HCOH
HOCH ⟩ O
HC
HCOH
HCH
OH

Xylosid

$HCOCH_3$
HCOH
HOCH ⟩ O
HC
HCH
OH

Wie Sie sehen, sind die beiden Körper an den Stellen der Ätherbindung, die also für das Ferment in Betracht kommen, absolut gleich gebaut und unterscheiden sich nur durch die Länge der übrigen Kohlenstoffkette. Trotzdem wird nur das Glukosid von dem Ferment gespalten, nicht aber das Xylosid.

Die Zucker verbrennenden Fermente sind vor allem bei den Hefen untersucht worden, deren Zymase nur auf 4 sehr ähnlich gebaute von den 16 existierenden Hexosen wirkt, alle anderen Zucker aber unangegriffen läßt.

Auf Einzelheiten, vor allem auf die Zuckerverbrennung bei anderen Wesen und bei den höheren Tieren will ich hier nicht eingehen, da ich ja in Vorlesung 10 und nachher auf S. 130 eingehend davon zu sprechen habe. Durchgehend haben wir auch hier immer die absolute Verschiedenheit zwischen den optischen Antipoden, von denen der Fermentschlüssel immer nur auf einen paßt. Und dasselbe gilt von den Eiweißfermenten, über die wir heute auch unendlich mehr wissen als vor kurzem, seit E. Fischer die Bruchstücke des Eiweißes synthetisch zu Peptiden zusammengefügt hat.[1] Die proteolytischen Fermente[2] spalten 1. nur eine

[1] Vgl. Vorlesung 12 und 13. — [2] E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 52 (1905); E. Abderhalden und L. Michaelis, Zeitschr. f. physiol. Chem., **52**, 326 (1907); E. Abderhalden und A. Gigon, Zeitschr. f. physiol. Chem., **53**, 251 (1907).

ganz bestimmte Atomverkettung, 2. werden sie von dem Gesamtaufbau des Moleküls beeinflußt, 3. wirken sie von zwei optischen Antipoden immer nur auf den einen, der im Körper natürlich vorkommt oder zu der gleichen Reihe gehört wie die natürlichen. Von den Racemkörpern, die man sich ja als Gemenge der beiden Antipoden vorstellt, spalten die Fermente nur die eine Hälfte, was zur Darstellung der nicht in der Natur vorkommenden Antipoden dienen kann.[1]) Über die Spezifizität der eiweißverbrennenden und der vielen sonstigen Fermente des Zellstoffwechsels werde ich später zu reden haben.

Wir wollen uns hüten, allzu sehr zu schematisieren; die Spezifizität braucht keineswegs immer und bei allen Geschöpfen so groß zu sein wie bei der Hefezymase. Nur der Unterschied zwischen den zwei optischen Antipoden ist, soweit es sich überhaupt um aktive Körper handelt, durchgängig, und er gestattet uns wenigstens, eine chemische Eigenschaft der Fermente festzustellen: die Fermente, die auf optisch aktives Material wirken — d. h. so ziemlich alle mit Ausnahme der fettspaltenden Fermente —, müssen selbst optisch aktive Körper sein, da nur solche bei der Reaktion mit optisch aktiven Körpern diesen Unterschied zeigen.[2]) Auch die Hemmung der Fermentreaktion durch die Endprodukte erfolgt nur durch optisch aktive Körper.[3]) Ob aber sonst alle Fermente zu einer bestimmten chemischen Klasse gehören, oder ob sie je nach der Art der Körper, auf die sie passen, ganz verschiedenen Gruppen angehören, das wissen wir gar nicht.

3. Wirkungsweise der Fermente.

Alle Fermente, das scheint eine ganz allgemeine Eigenschaft zu sein, erscheinen nicht unter den Endprodukten der von ihnen hervorgerufenen Reaktion. Die Chemie kennt ja viele solcher Erscheinungen: wenn man Rohrzucker mit Salzsäure erwärmt, so zerfällt er in Traubenzucker und Fruchtzucker, die Salzsäure aber ist wie vorher in der Flüssigkeit vorhanden; die Vereinigung zweier Moleküle Alkohol zu Äther wird durch eine kleine Menge von Schwefelsäure bewirkt, die aus dem Prozesse immer wieder unverändert hervorgeht und die daher immer neue Mengen Alkohol verwandeln kann. Derartige Vorgänge bezeichnet man in der Chemie als Katalyse und in diesem Sinne spricht man seit längerer Zeit von einer „katalytischen“ Wirksamkeit der Fermente. Wir wollen aber dabei nicht vergessen, daß dieser Begriff sich nur auf den schließlichen Effekt bezieht.

---

[1]) O. Riesser, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, 210 (1906). — [2]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem., **26**, 60 (1898). — [3]) E. Abderhalden und A. Gigon, Zeitschr. f. physiol. Chem., **53**, 251 (1907).

Von dem Vorgang der Ätherbildung durch Schwefelsäure wissen wir, daß er in zwei Phasen verläuft:

$$C_2H_5OH + SO_4H_2 = C_2H_5(SO_4H) + H_2O$$
$$C_2H_5(SO_4H) + C_2H_5OH = C_2H_5 . O . C_2H_5 + SO_4H_2.$$

Bei den meisten katalytischen Reaktionen kennen wir das Geschehen weniger gut. Aber daß der Katalysator intermediär in die Reaktion eintritt, daran zweifelt niemand, und auch bei den Fermentreaktionen müssen wir eine solche Verbindung zwischen dem Ferment und seinem Substrat und zwischen dem Ferment und den Endprodukten der Reaktion annehmen. Speziell bei den eiweißlösenden Fermenten Pepsin und Trypsin lassen sich experimentelle Beweise für eine solche Verbindung zwischen Ferment und Eiweiß erbringen. Legt man Fibrin oder anderes festes Eiweiß in eine Fermentlösung unter Bedingungen, unter denen die Fermente nicht wirken können (Kälte, Sättigung mit Salz, neutrale Reaktion beim Pepsin), so schlagen sich die Fermente auf das Eiweiß nieder, haften an ihm fest und gehen nur in Lösung, wenn sie ihre Funktion erfüllen, d. h. das Eiweiß lösen.[1]) Ferner fanden Kühne und Biernacki[2]), daß Trypsin plus Eiweiß andere Eigenschaften hat als Trypsin allein. Es verträgt viel höhere Hitzegrade und ist auch sonst weniger empfindlich gegen Eingriffe: das bedeutet, daß nicht mehr Trypsin in Lösung ist, sondern etwas anderes, und das kann wohl nur eine chemische Verbindung von Trypsin mit dem Eiweiß sein, eine Verbindung, deren Existenz Bayliss[3]) auch durch die physikalische Untersuchung der Lösungen erweisen zu können glaubt. Die größere Haltbarkeit von Fermentlösungen in Gegenwart des Körpers, zu dem sie gehören, ist auch von anderen Fermenten, z. B. der Zymase[4]), bekannt. In besonders überzeugender Weise hat, auch beim Trypsin, Hedin[5]) die Existenz einer chemischen Bindung zwischen Ferment und Substrat dargetan. Er beobachtete zunächst, daß Trypsin von Tierkohle absorbiert und festgehalten wird; ist das Ferment einmal an Tierkohle befestigt, so kann es mit Wasser nicht mehr extrahiert werden, wohl aber mit Kasein; ist es schon mit Kasein vereinigt, so kann die Tierkohle es weniger gut adsorbieren. Und weiterhin fand Hedin, daß sich das Trypsin zwischen Kasein und schwer verdaulichen Eiweißkörpern verteilen kann, so daß dann diese schwerer verdaulichen Eiweiße als Hemmungsstoffe, als Antikörper für Trypsin erscheinen. Es besteht hier eine „Fermentablenkung",

---

[1]) R. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chem., 2. Aufl., S. 226 u. 245 (1897). — [2]) E. Biernacki, Zeitschr. f. Biologie, 28, 49 (1891); auch K. Mays, Zeitschr. f. physiol. Chem., 38, 428 (1903). — [3]) W. M. Bayliss, Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg, 11, Suppl., 261 (1904, Jubelband für Pawlow). — [4]) E. u. H. Buchner und M. Hahn, Zymasegärung, München 1903. — [5]) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem., 52, 412 (1907).

die ja nur bei einer chemischen Reaktion zwischen dem Ferment und dem ablenkenden Körper denkbar ist.

Einen sehr interessanten Fall von Fermentablenkung haben endlich Abderhalden und Gigon[1]) beschrieben. Sie hatten beobachtet, daß die proteolytischen Fermente nur auf solche Polypeptide wirken, die aus den natürlichen, optisch aktiven Aminosäuren bestehen, auf die aus optischen Antipoden gar nicht, auf die aus racemischen auch nicht oder nur zum Teil; und sie fanden nun, daß die Fermentwirkung durch die Anwesenheit optisch aktiver Aminosäuren gehemmt wurde. Es brauchten dabei durchaus nicht die betreffenden Aminosäuren sein, aus denen das Polypeptid bestand, auch beliebige andere hatten dieselbe Wirkung, aber nur wenn es die natürlich vorkommenden unter den möglichen Isomeren waren. Abderhalden und Gigon erklären das in überzeugender Weise so, daß das Ferment nicht nur mit seinem Substrat eine Bindung eingeht, sondern auch mit sterisch und in der Konfiguration entsprechend gebauten Körpern, also auch mit den Reaktionsprodukten. Die vielfach beobachtete Hemmung der Fermente durch die Reaktionsprodukte erscheint danach nur als ein spezieller Fall der Fermentablenkung.

Die Fermente gehen also eine Verbindung mit dem betreffenden Körper ein, aber diese Verbindung löst sich wieder, und das ist wohl die Ursache dafür, daß die Fermente „katalytisch“ eine im Verhältnis zu ihrem Gewicht riesig große Menge von Substanz umwandeln können. Ob diese Menge theoretisch unbegrenzt groß ist, oder ob die Fermente bei ihrer Tätigkeit irgendwie verbraucht werden, das ist noch nicht entschieden. Denn die quantitative Bestimmung der Fermente, die man ja nur an ihrem Wirken erkennen kann, ist naturgemäß außerordentlich schwierig; jede Störung in der Fermentation muß ja als eine Verminderung, jede Begünstigung durch Änderung der Reaktion oder derartiges als eine Vermehrung des Ferments erscheinen. Dazu kommt, daß eine Abnahme des Ferments auch durch dessen allmähliches Zugrundegehen bewirkt werden könnte und nicht durch ein Verbrauchtwerden bei der Reaktion. Kurz, diese Frage ist trotz der zu ihrer Entscheidung verwendeten Mühe[2]) zur Zeit absolut ungelöst. Und absolut ungelöst sind auch eine Reihe von anderen Fragen, die sich auf die Natur der Fermente, ihre physikalischen Eigenschaften und Verwandtes beziehen.

4. Zeitlicher Ablauf der Fermentwirkung.

Seit die Bezeichnung der Fermente als Katalysatoren in jüngster Zeit von Ostwald und Bredig[3]) wieder aufgenommen worden ist, hat man die Bezeichnung Katalyse häufig dahin erweitert, daß man sagte: die

[1]) E. Abderhalden und A. Gigon, Zeitschr. f. physiol. Chem., **53**, 251 (1907). — [2]) A. Medwedew, Pflügers Archiv, **81**, 540 (1900); H. Reichel und K. Spiro, Hofmeisters Beitr., **6**, 68; **7**, 479 (1905). — [3]) G. Bredig, Ergebnisse der Physiologie, I, Biochemie, 1902, S. 134. Daselbst Literatur.

Katalysatoren und besonders die Fermente rufen den Vorgang nicht hervor, sondern sie beschleunigen nur einen Vorgang, der auch ohne sie, nur langsamer, verlaufen würde. Diese Lehre schien eines der Rätsel der Fermentwirkung, große energetische Wirkung durch sehr kleine Substanzmengen glücklich zu beseitigen, und fand daher großen Beifall. Aber einmal sind die energetischen Veränderungen, die von den Fermenten hervorgerufen werden, durchaus nicht groß, die spaltenden Fermente bewirken überhaupt keine Wärmetönung.[1]) Von energieliefernden Fermenten kennen wir nur die Zymase, die energetisch wirksameren Fermente der höheren Tiere sind bisher kaum untersucht (vgl. unten und Vorlesung 20). Zweitens aber widerstreitet die Auffassung der Fermente als Beschleuniger den Tatsachen. Denn man kann Lösungen der Zuckerarten, der Eiweißkörper und Peptone noch so lange — Jahre und Jahrzehnte lang — aufbewahren, ohne daß man auch nur die Spur einer Spaltung und Oxydation an ihnen wahrnimmt. Und die Spaltungen und Oxydationen organischer Substanzen, die wir als Ergebnis der Fermentwirkung sehen, können zwar in einigen Fällen — Pepsin, Invertin — so verlaufen wie durch Säuren und Alkalien, nur schneller, aber in anderen Fällen bewirken die Fermente Umsetzungen — Zymase —, die mit den Mitteln der Chemie in der Art nicht zu erzielen wären. Die Bezeichnung der Fermente als Katalysatoren — im Sinne bloßer Beschleuniger — ist daher ungerechtfertigt und hat denn auch nicht zu neuen Ergebnissen geführt. Manche Fermentforscher haben gehofft, auch wenn man die Fermente selbst nicht untersuchen und isolieren könnte, doch die Gesetze ihrer Wirkung studieren und feststellen zu können, inwieweit das Geschehen mit dem bei organischen Katalysen und anderen Umsetzungen übereinstimme. Leider ohne Erfolg. Chemische Reaktionen kann man wohl mit unreinen Körpern anstellen, aber es ist eine feststehende Regel der Chemie, daß ein Körper wirklich von allen Verunreinigungen frei sein muß, wenn man seine physikalischen Konstanten, Schmelzpunkt, Leitfähigkeit etc. ermitteln will. Bei den Fermentlösungen aber übersteigt die Menge der Verunreinigungen um ein Gewaltiges die des wirksamen Ferments, und schon deshalb mußte man den Versuchen skeptisch gegenüberstehen. Dazu kommt die Labilität der Fermente gerade bei für sie günstigen Bedingungen, wodurch die Lösung sich während der Bestimmung ändert. Vor allem aber haben Bayliss[2]), Cramer und Bearn[3]) und Pollak[4]) gezeigt, daß die Gegenwart von erhitztem und damit unwirksam gewordenem Ferment die Wirkung von frischem Ferment hemmt. Ob die Erklärung, die Bayliss für das Phänomen gibt,

---

[1]) E. Grafe, Arch. f. Hygiene, **62,** 216 (1907). — [2]) W. M. Bayliss, Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg, **11**, Suppl. S. 261 (1904, Jubelband für Pawlow). — [3]) W. Cramer und A. R. Bearn, Journ. of Physiol., **34**, XXXVI (1906). — [4]) L. Pollak, Hofmeisters Beitr., **6**, 95 (1904).

richtig ist, bleibt dahingestellt. Wenn aber der unwirksam werdende Anteil eines Ferments nicht einfach ausgeschaltet wird, sondern hemmt, dann ist die Komplikation der Erscheinung eine derartige, daß sie aller Versuche spottet, für das Geschehen eine physikalische Gesetzmäßigkeit aufzustellen. Jacoby[1]) betont neuerdings, daß es für die Wirkung der Fermente oft ebenso auf das Milieu ankomme wie auf die Fermente selbst. — Endlich sind die meisten Fermentversuche an ganz ungeeigneten Objekten gemacht worden. Am Pepsin, bei dem die Salzsäure und ihre Neutralisation durch Eiweiß und Pepton eine neue Unsicherheit hereinbringt, und das gegen Verunreinigungen durch Salze so empfindlich ist; an dem sogenannten Lab, das nur eine erste vorübergehende Stufe der Pepsinwirkung darstellt; endlich am Trypsin, das zwei verschiedene Wirkungen besitzt, die bei verschiedener Reaktion ihr Optimum haben. Zweckmäßiger ist es, die Polypeptidspaltung durch proteolytische Fermente zu derartigen Untersuchungen zu verwenden, aber zu bestimmten Resultaten haben sie heute auch noch nicht geführt.[2])

Ich verzichte darauf, meine Herren, Ihnen die verschiedenen „Fermentgesetze“ von Schütz[3]) u. a. oder die Versuche mathematischer Analyse[4]) mitzuteilen. Gemeinsam ist allen Fermentreaktionen nur der äußerst schnelle Beginn: eine Fibrinflocke sehen wir in Pepsinsalzsäure vor unseren Augen vergehen, aber auch die schwerer verdaulichen Eiweißkörper des Fleisches werden im Magen des lebenden Tieres sehr schnell verdaut; 5 Minuten nach Einsetzen der Magensaftsekretion verlassen die ersten Portionen, weitgehend peptonisiert, den Magen. Wenn man Speichel und Stärkekleister mischt, so ist die Zuckerbildung im selben Moment nachzuweisen; die Arginase vollendet ihre Tätigkeit in wenigen Minuten[5]); 0·5 cm^3 Pankreassaft verseifen in 10 Minuten 0·2 *g* Fett.[6]) Die Bildung von Kohlensäure aus Traubenzucker durch das glykolytische Ferment der Muskeln erfolgt explosionsartig in kürzester Zeit, und dasselbe sehen wir immer, sobald wir die Fermente unter den richtigen Bedingungen wirken lassen. Der Gegensatz dazu ist das schnelle Zurückgehen und Aufhören der Fermentwirkung. Das glykolytische Ferment der Muskeln zerstört in wenigen

[1]) M. Jacoby, Biochem. Zeitschr., **4**, 471 (1907). — [2]) E. Abderhalden u. L. Michaelis, Zeitschr. f. physiol. Chem., **52**, 326 (1907); H. Euler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **51**, 213 (1907). — [3]) E. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem., **9**, 577, 1885; Borissow, zit. bei Pawlow in Nagels Handb. d. Physiologie; J. Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 1, 1900; E. Schütz u. Huppert, Pflügers Archiv, **80**, 470, 1900; F. Volhard, Münchener med. Wochenschr., 1903, 2129; W. Stade, Hofmeisters Beitr., **3**, 291 (1902); H. Engel, Hofmeisters Beitr., **7**, 77 (1905). — [4]) V. Henri, Zeitschr. f. physikal. Chem., **39**, 194 (1901); Compt. rend. soc. biol., 1903 u. 1904; W. M. Bayliss, Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg, **11**, Suppl., S. 261 (1904, Jubelband für Pawlow); A. und H. Euler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **51**, 244 (1907). — [5]) A. Kossel und H. D. Dakin, Münchener med. Wochenschr., 1904. — [6]) R. Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chem., **48**, 376 (1906).

Minuten erhebliche Mengen Traubenzucker und entwickelt reichlich Kohlensäure, aber nach 2 Stunden ist die Wirkung größtenteils, nach 12 Stunden völlig zu Ende, so große Mengen von Zucker auch noch vorhanden sind. Spaltet man Pepton durch Erepsin, so verschwindet die Biuretreaktion in kürzester Zeit bis auf Spuren, aber um diese Spuren zu beseitigen, bedarf es bisweilen viel längerer Zeit. Worauf dieses schnelle Zurückgehen beruht, das wissen wir, wie ich schon sagte, nicht: vielleicht wird das Ferment bei der Reaktion verbraucht, vielleicht wird es nicht durch die Tätigkeit, sondern nur infolge seiner Labilität zerstört, und endlich gibt es eine Hemmung durch die entstehenden Reaktionsprodukte, die vielfach beobachtet werden kann.[1]) Auch hier hat man katalytische Vorgänge, wie die Beschleunigung der Esterverseifung durch Säuren oder Alkalien, zum Vergleich herangezogen und hat vermutet, daß sich auch bei den Fermentreaktionen schließlich ein Gleichgewichtszustand zwischen dem anfänglich vorhandenen Körper und zwischen den Endprodukten herstellen müsse. Dem widersprechen die Erfahrungen, daß bei wirksamen Fermenten die Spaltung der Polysaccharide, die Verdauung der Eiweißkörper und Peptone stets bis zu Ende verläuft, bis zum völligen Verschwinden des zu spaltenden Körpers. Die Hemmung durch die Reaktionsprodukte ist, wie Abderhalden und Gigon betonen, eher eine Fermentablenkung. Wir müssen uns mit den Tatsachen begnügen, daß der rasche Anstieg und der rasche Abfall für die Wirkungen der Fermentlösungen ebenso charakteristisch sind, wie die anderen besprochenen Eigenschaften.

5. Fermente und Temperatur.

Charakteristisch für Fermente ist weiterhin ihre eigentümliche Abhängigkeit von der Temperatur. Ihre Wirkung ist in der Kälte gering, nimmt bei steigender Temperatur zu, erreicht ein Optimum, das bei den meisten Fermenten etwa bei der Körpertemperatur der Warmblüter liegt, und nimmt dann wieder ab. Es ist möglich, daß es sich bei der Zunahme mit steigender Wärme nur um die allgemeine Gesetzmäßigkeit handelt, nach der alle chemischen Prozesse bei höherer Temperatur schneller verlaufen. Von einer bestimmten Temperatur an aber würde die Zerstörung der Fermente überwiegen, und auf diese Weise würde sich das Optimum durch diese zwei gegensätzlichen Prozesse erklären. Es kann aber auch eine Besonderheit der Fermente vorliegen, und die ganz unverhältnismäßig rasche Zunahme zwischen 30 und 37°, die man beim Pepsin, Trypsin und dem glykolytischen Muskelferment beobachtet, spricht entschieden für eine besondere Einstellung der Fermente auf die adäquate Temperatur.

---

[1]) J. Cohnheim, Virchows Archiv, **28**, 241 (1863); A. S. Lea, Journ. of Physiol., **11**, 226 (1890); O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, 64 (1906); E. Abderhalden und A. Gigon, Zeitschr. f. physiol. Chem., **53**, 251 (1907).

6. Fermente und Reaktion.

Die Fermente sind zum großen Teil äußerst empfindlich gegen Veränderungen der Reaktion ihrer Lösung. Die Lipase in Pflanzensamen[1]) und die Lipase des Magens[2]) wirken nur bei schwach saurer, das Pepsin nur bei saurer, am besten stark saurer ($\frac{1}{10}$ n HCl) Reaktion; alkalische Reaktion zerstört alle drei. Das Pepsin des Pankreassaftes entfaltet seine eiweißlösende Wirksamkeit am besten bei der stark alkalischen Reaktion, wie sie in dem natürlichen Pankreassaft herrscht ($\frac{1}{10}$—$\frac{1}{20}$ n Soda), seine peptonzerlegende dagegen am besten bei derselben Reaktion, die auch für die Speichel- und Darmfermente das Optimum darstellt. Das ist die um den Neutralitätspunkt schwankende, wie sie im Speichel und im Dünndarminhalt herrscht und die sich am besten mit einer Alkalilösung vergleichen läßt, die mit Kohlensäure übersättigt ist.[3])

Interessant ist, daß die Fermente des Pankreas und des Darmes im Gegensatz zu allen anderen Fermenten zwar für ihre Wirkung ein ausgesprochenes Optimum der Reaktion haben, daß ihnen aber vorübergehende Schwankungen nach der sauren oder alkalischen Seite nichts schaden. Wieder eine interessante Einstellung auf die Verhältnisse im Duodenum, wo sich der saure Mageninhalt mit den alkalischen Sekreten des Pankreas, der Leber und des Duodenums mischt und die Reaktion örtlich und zeitlich wechseln muß. Werden doch die anderen Fermente durch falsche Reaktion nicht nur am Wirken verhindert, sondern dauernd zerstört. So wird das Pepsin und die Magenlipase durch jede Spur Alkali unwirksam gemacht, so büßen die Oxydationsfermente der Gewebe, die Aldehydase[4]) und das glykolytische Ferment[5]), die auf neutrale bzw. ganz schwach alkalische Reaktion eingestellt sind, durch jede Spur von Säure ihre Fähigkeiten dauernd ein.

7. Einfluß anderer chemischer Körper.

Neben diesem entscheidenden Einfluß der Reaktion hat man auch eine Reihe von anderen chemischen Einflüssen auf die Fermente behauptet, Neutralsalze sollen in stärkerer Konzentration stören, in schwächerer aber gelegentlich begünstigen, Zucker, Harnstoff etc. sich ähnlich verhalten. Indessen sind alle diese Dinge recht unsicher. Vor allem kann man meist nicht unterscheiden, ob man durch irgendwelche Eingriffe die Wirksamkeit

---

[1]) W. Connstein, Ergebnisse der Physiologie, III, Biochemie, 194 (1904). Daselbst die Literatur. — [2]) F. Volhard, Münchener med. Wochenschr., 1900, I, S. 141 u. 195; Zeitschr. f. klin. Med., **42**, 414; **43**, 397, 1901; Malys Jahresber. f. Tierchemie, **32**, 400, 1902; W. Stade, Hofmeisters Beitr., **3**, 291, 1902 (auch Gießener Dissert., 1902); A. Zinsser, Hofmeisters Beitr., **7**, 31, 1905; A. Fromme, Hofmeisters Beitr., **7**, 51, 1905. — [3]) Munk, Zentralbl. f. Physiol., **16**, 33 u. 146, 1902; N. P. Schierbeck, Skandinav. Arch. f. Physiol., **3**, 344, 1891. — [4]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 135 (1900). — [5]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **47**, 255 (1906).

der Fermente beeinflußt oder ihre Löslichkeit.[1]) Meist wurden Organextrakte untersucht, an deren Eiweißkörpern die Fermente haften; werden dann durch irgendwelche Zusätze die Eiweißkörper gelöst oder gefällt, so kann das als Steigerung oder Hemmung der Fermentwirkung imponieren. In den Geweben der Kaltblüter finden sich Eiweißkörper, die bei 37° gerinnen und einen großen Teil der Fermente mitreißen; das kann dann so aussehen, als ob diese Fermente bei dem Optimum der Warmblüterfermente unwirksam würden. Besonders häufig sind Irrtümer beim Pepsin untergelaufen, das der Unterstützung durch die Salzsäure bedarf. Wird die Salzsäure durch Eiweißkörper neutralisiert, oder wird die Quellung des zu verdauenden Eiweißes in der Salzsäure durch Salze hintangehalten, so kann das Pepsin nicht wirken, ohne daß es selbst von den störenden Eiweißkörpern oder Salzen irgendwie beeinflußt würde. Sichergestellt ist nur, daß die meisten eiweißlösenden Fermente die Gegenwart von schwefelsauren Salzen sehr schlecht vertragen können, und daß alle bekannten Fermente durch die sogenannten ätherlöslichen Desinfektionsmittel, Toluol, Chloroform, Thymol etc. nicht oder kaum beeinträchtigt werden. Das letztere ist außerordentlich wichtig. Denn da man Fermentlösungen ja nicht durch Hitze sterilisieren kann, und da die neutralen, eiweißhaltigen, oft zuckerreichen Fermentlösungen bei 37° den allerbesten Nährboden für Bakterien darstellen, so hat man bei allen Fermentuntersuchungen — außer etwa bei den durch die Salzsäure geschützten Magenfermenten — ernsthaft mit der Gefahr zu rechnen, daß sich Bakterien entwickeln und daß diese bzw. deren Fermente die beobachteten Spaltungen und Oxydationen ausführen, und nicht die Fermente, denen man sie zuschreibt. Gegen diese Gefahr kann man sich nur durch reichliche Anwendung der genannten Desinfizientien schützen, von denen das Chloroform wohl das wirksamste, und die Kombination von Chloroform und Toluol bei länger dauernden Versuchen und bei den von vornherein bakterienhaltigen Verdauungsorganen am meisten zu empfehlen ist. Es mag Fermente geben, die durch diese Desinfizientien zerstört oder gehemmt werden, aber sie lassen sich bei dem heutigen Stande unseres Wissens nur untersuchen, wenn sie ganz rapide wirken, so daß eine Bakterienentwicklung zeitlich ausgeschlossen ist. Wir müssen heute alle Beobachtungen zurückweisen, die ohne hinreichenden Schutz vor Bakterieninvasion durch diese Desinfizientien angestellt sind. — Die andere Klasse von Desinfektionsmitteln, diejenigen, die Eiweiß fällen, Sublimat und andere Quecksilberverbindungen, Formol etc. zerstören die Fermente, Fluornatrium da-

---

[1]) Vgl. besonders die Arbeiten von M. Jacoby, Biochem. Zeitschr., **1**, **2** u. **4** (1906 u. 1907), der die unendliche Komplikation der Verhältnisse, die Bedeutung des Milieus stark betont.

gegen und arsenigsaures Kalium[1]) schaden ihnen wieder nicht und haben wenigstens für viele Fälle genügende Desinfektionskraft.

8. Gewinnung der Fermente.

Wenn ich Ihnen auch sonst, meine Herren, keine technischen Anweisungen geben kann, so muß ich doch einiges über die Gewinnung und Isolierung der Fermente sagen. Sind doch die Fermente vielleicht das Wichtigste in der ganzen Lehre von der Verdauung und vom Stoffwechsel, und auf der angewandten Technik basiert die Beweiskraft unserer Schlüsse.

Am einfachsten ist die Behandlung der Fermente, die außerhalb der Organe zu wirken bestimmt sind, und die in wässeriger Lösung nach außen sezerniert werden. Seit uns Pawlows Technik die Möglichkeit gegeben hat, reinen Speichel, reinen Magen- und Pankreassaft zu erhalten, seitdem sollte man nur noch mit diesen Sekreten experimentieren. Reine Fermentlösungen sind sie aber auch nicht. Der Organismus vermag Flüssigkeiten abzusondern, die ganz oder fast ganz frei von Eiweißkörpern und Nukleinsäure sind (Harn, Zerebrospinalflüssigkeit, Kammerwasser, Galle, die Leibeshöhlenflüssigkeit der Seeigel[2]) und andere Sekrete bei Wirbellosen); sobald sie aber Fermente enthalten, sobald finden wir neben den Fermenten immer noch koagulierbares Eiweiß und Nukleinsäure bzw. beider Vereinigung zu einem Nukleoproteide. Für die eigentliche Funktion der Fermente ist diese Beimengung nicht nötig; sie läßt sich von den Fermenten abtrennen, ohne daß diese unwirksam werden. Vielleicht können die Zellen ein Ferment nur in dieser Lösung produzieren und ausstoßen; vielleicht ist das Nukleoproteid ein Schutz für die Fermente, da die natürlichen Säfte haltbarer sind als isolierte Fermentlösungen. Sicheres wissen wir nicht darüber und dürfen diesen Körper daher auch nie vernachlässigen, zumal er z. B. im Pankreassaft gelegentlich in sehr großer Menge (4—6%[3]) vorkommen kann.

Dann kennen wir Fermente, die ebenfalls sezerniert werden können und mindestens zum Teil sezerniert werden, bei denen aber die Sekrete unzugänglich sind. Dahin gehören die Darmfermente, da wir das Sekret des Dünndarms bisher nicht in Mengen, die zur Untersuchung genügen, erhalten können.[4]) Dahin gehören die spaltenden und lösenden Fermente der Hefe, Invertin, Diastase, Maltase und Laktase, oder die tryptischen Fermente der Bakterien, dahin gehören nahezu alle Fermente bei kleinen Wirbellosen, und dahin gehörten bis zu Pawlow die Fermente des Pankreas und der Magenschleimhaut. Das ist also die ganze

---

[1]) E. Buchner, H. Buchner und M. Hahn, Die Zymasegärung. München 1903. — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **33**, 20 (1901). — [3]) J. P. Pawlow, Nagels Handbuch der Physiologie, Bd. 2, 732 (1907). — [4]) W. Boldireff, Arch. des sciences biolog. de St. Pétersbourg, **11**, 1 (1904).

Menge aller bekannten spaltenden Fermente. Diese Fermente sind bestimmt dazu, in wässeriger Lösung aus den Zellen herauszugehen, sie sind daher leicht löslich und haften nicht an den Zellen fest. Es genügt, die Organe, Drüsen, Zellen oder Schleimhäute zu zerhacken oder mit Sand flüchtig zu zerreiben; dann kann man mit Wasser, das ja außerdem viele Zellen zerstört, diese Fermente extrahieren; auch Salzlösungen und verdünnte Alkalien extrahieren gut; besonders wertvoll ist saures, kohlensaures Natron, dessen Reaktion der der Gewebe entspricht. Früher hat man auch häufig mit wässerigem Glyzerin extrahiert, wobei man der Desinfektionsmittel entraten kann; die Lösungen sind handlich und relativ haltbar, aber meist wenig wirksam. Alle diese Extraktionsmittel aber lösen natürlich neben den Fermenten noch alles mögliche andere, Salze, Extraktivstoffe, Kohlehydrate, andere Fermente, Hormone, Eiweißkörper, Nukleinsäure, Lezithin-Eiweißverbindungen etc. Häufig ist es das Beste, die Extrakte einfach so zu verwenden und nur dafür zu sorgen, daß die neutrale bzw. schwach alkalische Reaktion erhalten bleibt. Will man sie aber reinigen, so stehen folgende Verfahren zur Verfügung: Erstens kann man die Extrakte, selbstverständlich unter Zusatz von Toluol oder Chloroform, einfach stehen lassen. In allen Geweben sind Eiweißkörper vorhanden, die sich zunächst in Wasser und verdünntem saurem, kohlensaurem Natron lösen, die aber dann bald gerinnen und sich unlöslich ausscheiden; war das Gewebe vorher blutfrei gemacht, so bilden diese gerinnenden Eiweiße gewöhnlich die Hauptmasse des Eiweiß, und wenn man den Gewebsextrakt noch dialysiert, so wird man den weitaus größten Teil der Verunreinigungen los. Handelt es sich um proteolytische Fermente, so geht beim bloßen Stehen bei richtiger Reaktion die Reinigung noch weiter, indem die Eiweißkörper der Extrakte in Albumosen, Peptone oder Aminosäuren verwandelt werden, von denen sich die Fermente durch Dialyse, Aussalzen oder Alkoholfällung meist viel leichter trennen lassen als von den koagulierbaren Eiweißkörpern. Brücke[1]) hat so das Pepsin, Kühne[2]) das Trypsin durch Selbstverdauung gereinigt; freilich geht es dabei nicht ohne starke Verluste ab.

Weiterhin kann man den Extrakt ganz schwach mit Essigsäure ansäuern, wodurch teils dieselben Eiweißkörper ausfallen, wie durch die Gerinnung, teils auch noch mehr; für Fermente, die Säure vertragen, ist das eine recht bequeme Methode.[3]) Trypsin[4]) geht in den Essigsäureneider-

---

[1]) E. Brücke, Sitzungsber. der Wiener Akademie, 1861 (nach R. Neumeister, Physiologische Chemie). — [2]) W. Kühne, Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins, Heidelberg, N. F., III, 463 (1886); vgl. auch M. Jacoby, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., **46**, 28 (1901); hier findet man Theorie und Technik. — [3]) A. Kossel und H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 181 (1904). — [4]) O. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **19**, 19 (1893).

schlag, Arginase[1]) dagegen und Erepsin bleiben in Lösung; doch hängt das vielleicht von der Menge der vorhandenen Eiweißkörper ab. — Sehr handlich ist auch die Ausfällung der Fermente durch Ammonsulfat. Kühne fällte damit das Trypsin aus weitgehend selbstverdauten Pankreasextrakten mit nur sehr wenig Eiweiß verunreinigt. Die fraktionierte Ausfällung der frischen Extrakte mit Ammonsulfat hat Jacoby[2]) bei der Aldehydase der Leber angewendet, und sie hat sich dann auch beim Erepsin[3]) gut bewährt; meist ist nachher sorgfältige Entfernung des Ammonsulfats durch Dialyse erforderlich. Ich möchte indessen besonders darauf hinweisen, daß alle diese Methoden mit starkem Verlust arbeiten, weil die meisten Fermente, nicht nur die proteolytischen, recht fest an Eiweißniederschlägen haften und sich immer nur zum Teil durch Filtrieren von ihnen trennen lassen. — Ein anderes Reinigungsverfahren besteht darin, die Organextrakte mit Alkohol zu fällen, der Eiweißkörper und Fermente niederschlägt. Dabei werden Eiweißkörper und viele Fermente unlöslich, manche Fermente dagegen lassen sich bei raschem Arbeiten wieder in Wasser lösen, und man erhält dann recht substanzarme Lösungen.[4]) Auch zur Trennung mehrerer Fermente voneinander ist die fraktionierte Alkoholfällung benutzt worden.[5]) Doch sind die meisten Fermente gegen Alkohol, besonders verdünnten, recht empfindlich, so daß man gewöhnlich nur schwache Lösungen bekommt; ob der Alkohol die Fermente zerstört oder nur unlöslich macht, ist unbekannt. Die letzten Reste von Eiweiß wegzuschaffen, ist zuerst Brücke[6]) gelungen, der auf diese Weise den unumstößlichen Beweis dafür erbrachte, daß die Fermente keine Eiweißkörper sind. Er setzte zu Extrakten der Magenschleimhaut Phosphorsäure zu, ließ verdauen und neutralisierte mit Kalziumphosphat. Der entstehende Niederschlag von phosphorsaurem Kalk riß das Pepsin mit nieder und gab es dann nicht an Wasser, aber an Salzsäure wieder ab. Ebenso fiel das Pepsin mit dem Cholesterin aus, wenn er eine alkoholisch-ätherische Lösung von Cholesterin zu dem Wasserextrakt hinzusetzte. Der Niederschlag wurde mit Alkohol behandelt, wobei sich das Cholesterin löste und das Pepsin als weißes, wasserlösliches Pulver zurückließ. Beide Methoden, besonders die erste, gaben auch gute Resultate[7]) für die Isolierung der diastatischen Fermente des Speichels, des Pankreas und der Leber, die der Kalziumphosphatniederschlag leicht an Wasser abgibt. — Aus Leberextrakten hat Jacoby[8]) Eiweißkörper und die Alde-

---

[1]) A. Kossel und H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 181 (1904). — [2]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 135 (1900). — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **33**, 451 (1901). — [4]) Brücke, J. Cohnheim, Kühne, M. Jacoby, Zeitschrift f. physiol. Chemie, **30**, 135 (1900). — [5]) H. M. Vernon, Journ. of Physiol., **30**, 330 (1903). — [6]) E. Brücke, Sitzungsber. der Wiener Akademie, 1861. (Zit. nach R. Neumeister, Physiol. Chemie, S. 107.) — [7]) J. Cohnheim, Virchows Archiv, **28**, 241 (1863). — [8]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 135 (1900).

hydase bei alkalischer Reaktion mit Uranylazetat gefällt; die Eiweißkörper wurden unlöslich, die Aldehydase löste sich leicht wieder in Wasser auf.

Mit einer dieser Methoden oder durch eine Kombination von mehreren gelingt es, die meisten Fermente so weit zu isolieren, daß neben ihnen nur noch wenig Eiweißkörper oder andere Substanzen in Lösung sind. Wirklich rein sind die Fermente damit natürlich nicht, und so nötig die Befreiung von Eiweißkörpern etc. unter Umständen sein kann, so wenig darf man sie überschätzen. Das, was bei Fermentuntersuchungen stört, sind im allgemeinen nicht die indifferenten Bestandteile der Gewebe, Eiweißkörper etc., sondern andere Fermente, Aktivatoren von Fermenten, spezifische oder nicht spezifische Antikörper oder Hemmungsstoffe, vielleicht eine „Trägersubstanz“ [1]), an die das Ferment in der Zelle verankert ist, und die mit ihm in Lösung geht. Also alles Stoffe, die ähnliche Löslichkeiten haben wie das Ferment, das man gerade sucht, und die man daher bei jeder Isolierung mit dem Ferment zusammen zu konzentrieren Gefahr läuft. Gerade in der Abwesenheit dieser Stoffe, zumal der anderen Fermente, liegt der Hauptvorteil, den die Sekrete vor den Extrakten bieten. Gegen derartige Beimengungen helfen die besprochenen Reinigungen recht wenig.

In Lösung sind, wie erwähnt, die meisten Fermente wenig haltbar. Um sie aufzubewahren, hat man meist eine der beschriebenen Isolierungsmethoden angewandt, und die erhaltene Lösung im Vakuum oder jedenfalls bei niedriger Temperatur zur Trockne gebracht. Kühne [2]) hat frisches Pankreas mit viel Alkohol und Äther behandelt: der Rückstand enthielt neben viel anderem das Trypsin, das sich zwar nicht von den Eiweißkörpern weglösen ließ, das aber, in Wasser aufgeschwemmt, die Eiweißkörper verdaute und dabei in Lösung ging. In ähnlicher Weise erhielt Buchner [3]) durch Fällung von Hefepreßsaft mit einem großen Überschuß von Alkohol und Äther oder mit Azeton ein Pulver, das neben fast der gesamten Substanz des Preßsaftes auch die gesuchte Zymase enthielt; das Ferment war unlöslich geworden, vermochte aber in Wasser aufgeschwemmt zu wirken. — Einmal getrocknet, pflegen die Fermente haltbar zu sein.

Neben den sezernierten und den zur Sekretion bestimmten kennen wir endlich Fermente, die nur innerhalb der Zellen wirken. Dahin gehören die meisten Oxydationsfermente, aber auch diejenigen spaltenden Fermente, die dem Gewebestoffwechsel dienen, die Fermente der sogenannten Autolyse. Diese Fermente haben zwar an sich keine anderen Eigenschaften als die bisher besprochenen, und wenn sie einmal in Lösung sind, gleichen sie ihnen durchaus. Sie müssen aber in der Zelle selbst wirken, haften

---

[1]) P. Ehrlich (bei Frerichs), Zeitschr. f. klin. Medizin, **6**, 33 (1883). — [2]) W. Kühne, Heidelberger naturhist.-med. Verein, N. F., III, 463 (1885). — [3]) E. Buchner, H. Buchner und M. Hahn, Die Zymasegärung. München 1903.

fester an der Substanz der Zelle, als die zur Sekretion bestimmten Fermente, und sind sehr viel schwerer in Lösung zu bringen. Mit der gleichen Methode, mit der sich aus den Speicheldrüsen und der Pankreasdrüse eine äußerst wirksame Lösung von Diastase erhalten läßt, liefert die Leber nur eine, die schwach und langsam Stärke verzuckert.[1]) Die proteolytischen Fermente des Pankreas und des Magens sind längst bekannt, die der Leber und Muskeln zu finden, bedurfte es einer besonderen Methodik etc. Es gibt intrazelluläre Fermente, die leicht zu extrahieren sind, so das glykolytische Ferment der Muskeln[2]) und die Lipase der Leber[3]), andere Fermente können aber sehr fest an die ungelösten Bestandteile der Gewebe gebunden sein, und darum ist für die Erforschung der intrazellulären Fermente die Methodik Buchners[4]) von so entscheidender Bedeutung geworden. Die hydrolytischen Fermente der Hefe, mit denen sie sich ihre Nahrung zugänglich macht, die also zur Sekretion bestimmt sind, Diastase, Maltase, Invertin und Laktase, sind längst bekannt. Dagegen geschieht die Zerlegung des Traubenzuckers in Alkohol und Kohlensäure, die für die Hefe Energiequelle ist, in ihrem Protoplasma, und die Zymase, die diese Umsetzung bewirkt, kann man mit den sonst üblichen Methoden nicht von der Hefe trennen, so daß diese Zerlegung von vielen gar nicht für die Wirkung eines Fermentes, sondern für eine Leistung des lebenden Protoplasmas gehalten wurde. Buchner zerrieb die Hefe gründlich mit Quarzsand und Kieselgur und preßte die gewonnene Masse ohne irgend einen Zusatz unter hohem Druck mit einer hydraulischen Presse aus. Nur auf diese Weise ist es bisher möglich, den Inhalt der Hefe, darunter die Zymase, das Endotrypsin[5]) und andere Fermente in Lösung zu bringen und exakt zu untersuchen. Die Methode ist aber auch für andere Gewebe außerordentlich brauchbar.[6]) Die Hauptsache ist wohl die gründliche Zerstörung des Zellzusammenhangs durch das Zerreiben; in noch vollkommenerer Weise wird das erreicht, wenn man die Organe gefrieren läßt, sie mit der Kosselschen[6, 7]) Schneidemaschine zerschneidet, den gewonnenen Brei mit Kieselgur vermengt und auspreßt. Doch kann auch das Vermeiden von Zusätzen wichtig sein, und endlich ist es denkbar, daß an den guten Resultaten

---

[1]) J. Cohnheim, Virchows Archiv, **28**, 241 (1863); seitdem wiederholt bestätigt, z. B. L. Borchardt, Pflügers Archiv, **100**, 259 (1903). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **47**, 253 (1906). — [3]) R. Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 149 (1904); **48**, 376 (1906). — [4]) E. Buchner, H. Buchner u. M. Hahn, Die Zymasegärung. München 1903. (Die Einzelabhandlungen E. Buchners, die hier zusammengefaßt sind, stehen Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. von 1897 ab.) — [5]) M. Hahn und L. Geret, Zeitschr. f. Biol., **40**, 117 (1900); auch Buchner und Hahn, Zymasegärung, l. c. 1903. — [6]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **39**, 336 (1903); auch E. Abderhalden und Y. Teruuchi, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 1 (1906); E. Abderhalden und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 31 (1906). — [7]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **33**, 5 (1901).

der Buchnerschen Methode auch das Auspressen unter Kieselgurzusatz mit Schuld ist. Der Zellinhalt wird ja auf diese Weise durch Kieselgur filtriert, ein erheblicher Teil des Zelleiweißes gerinnt, und auch sonst werden vielleicht störende Körper zurückgehalten. Jedenfalls erhält man eine fast klare und relativ eiweißarme, aber äußerst fermentreiche Flüssigkeit. Aus 100 *g* Muskeln bekommt man bei Anwendung der Schneidemaschine und der Buchnerschen Presse 60 cm^3, aus 100 *g* Leber oder Pankreas 40, aus 100 *g* Hefe 45 cm^3 und mehr einer klaren Flüssigkeit. Mittelst dieser Technik lassen sich auch die intrazellulären Fermente so gut wie die zu sezernierenden in Lösung bringen und dann gerade so gut untersuchen, reinigen und isolieren. Ohne die Buchnersche Technik aber kann man auch bei Vorhandensein höchst wirksamer Fermente negative oder zweifelhafte Resultate haben, die natürlich nichts beweisen.

Ehe man aber diese Methodik besaß, hat man sich vielfach in der Weise zu helfen gesucht, daß man auf die Extraktion ganz verzichtete und die Fermente in dem unveränderten Organbrei wirken ließ. Salkowski[1]) hat sich zuerst dieser „Autodigestion“ bedient, doch gewann die Methode erst durch die Untersuchungen Jacobys[2]) über die „Autolyse“ der Leber Bedeutung. Jacoby sah, wie Leberbrei, der nur unter Hinzufügung eines Antiseptikums bei Körpertemperatur sich selbst überlassen blieb, allmählich zum Teil in Lösung ging, wobei ein Teil des Eiweiß in Aminosäuren, vielleicht auch noch weiter zerfiel. Dieselbe Erscheinung ließ sich an der Hefe[3]) und an vielen drüsigen Organen, Thymus[4]), Milz[5]) etc. beobachten. Damit ist die Existenz eines eiweißspaltenden Ferments in diesen Organen bewiesen, aber auch nicht mehr. Da man nicht mit Fermentlösungen arbeitet, sondern das Ferment erst während der Versuche allmählich in Lösung geht, so beobachtet man nicht den schnellen, stürmischen Beginn, der für die Fermentwirkung sonst so charakteristisch ist, die Lösung geschieht vielmehr ganz allmählich, und die meisten Untersucher lassen die Autolyseversuche wochen- und monatelang gehen. Damit aber verliert man jedes Urteil darüber, ob es sich um ein starkes Ferment handelt, das im Stoffwechsel der Gewebe eine Rolle spielen kann, oder ob die Gewebe nur kleine Fermentmengen enthalten, die dem Blute und den weißen[6]) oder roten[7])

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Medizin, **17**, Suppl., S. 77, 1891. — [2]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 158 (1900); daselbst die Literatur; ibid., **33**, 126 (1901); Hofmeisters Beiträge, **3**, 446 (1903). — [3]) Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 59 (1900); **32**, 419 (1901); **34**, 517, 520 (1902); M. Hahn und L. Geret, Zeitschr. f. Biol., **40**, 117 (1900). — [4]) Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **34**, 114 (1901). — [5]) S. G. Hedin und S. Rowland, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 341 und 531 (1901); O. Schumm, Hofmeisters Beiträge, **7**, 175 (1905). — [6]) E. Müller und Jochmann, Münchener med. Wochenschr., **1906**, 1393, 1507, 1552, 2002. — [7]) E. Abderhalden und H. Deetjen, Zeitschr. f. physiol. Chem., **51**, 334; **52**, 280 (1907).

Blutkörperchen entstammen, und die wohl einmal pathologische Bedeutung gewinnen können, aber mit dem normalen Geschehen im Organismus vielleicht gar nichts zu tun haben. Das Bedenklichste an den Autolyseversuchen ist, daß man die Fermente nicht auf ein beliebiges Material einwirken lassen kann, sondern daß sie nur die unbekannten Eiweißkörper angreifen können, die zufällig in ihrer Nachbarschaft liegen, und für die sie vielleicht gar nicht bestimmt sind. Vernon[1]) hat in allen drüsigen Organen wirksame Fermente vom Typus des Erepsins gefunden, deren Vorhandensein die langsame Zerlegung mancher Gewebseiweiße — Histone — wohl erklären kann. Um ihre physiologische Tätigkeit feststellen zu können, ist es auch bei den intrazellular wirkenden Fermenten notwendig, sie zunächst aus den Geweben zu extrahieren.

9. Die synthetische Wirkung der Fermente.

Die hydrolytischen Fermente zerlegen komplizierte chemische Körper unter Wassereintritt in einfachere, mit viel weniger Atomen im Molekül. Innerhalb der lebenden Zellen kommt aber auch der umgekehrte Vorgang zur Beobachtung, eine Synthese der Aminosäuren zu Eiweiß, des Traubenzuckers zu Glykogen, der Fettsäuren und des Glyzerins zu Fett, und es ist häufig der Gedanke aufgetaucht, die Fermente möchten auch bei diesem entgegengesetzt gerichteten Prozeß beteiligt sein. Zunächst werden theoretische Gründe angeführt. Ich sagte Ihnen schon, daß gelegentlich die Meinung vertreten worden ist, die Fermente beschleunigten lediglich einen auch sonst, nur langsamer ablaufenden Prozeß, sie verschöben lediglich den Gleichgewichtszustand zwischen Anfangs- und Endgliedern einer Reaktion in einer bestimmten Richtung; da konnte natürlich diese Verschiebung auch einmal nach der anderen Richtung erfolgen.[2]) Aber ich habe Ihnen auch schon gesagt, daß diese ganze Auffassung den Tatsachen widerstreitet. Zwischen den Polysacchariden und den Hexosen oder zwischen Eiweißkörpern und Aminosäuren besteht kein Gleichgewichtszustand; sie wandeln sich, auch bei noch so langem Stehen, spontan nie im geringsten ineinander um; die Fermente müssen eine Synthese nicht nur beschleunigen, sondern von sich aus verursachen. Andrerseits kann man natürlich den Eintritt einer Synthese in einer Lösung nicht einfach für energetisch unmöglich erklären. Sicherlich ist mehr Energie erforderlich, um einen hoch-

---

[1]) H. M. Vernon, Journ. of Physiol., **32**, 33 (1904); **33**, 81 (1905). Ich kann Vernons Angaben bestätigen. Vgl. auch die Spaltung von Peptiden durch Organpreßsäfte (E. Abderhalden u. Teruuchi bzw. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 1 u. 31 (1906), sowie das Vorhandensein von Arginase in vielen Organen [A. Kossel u. H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **41**, 321; **42**, 181 (1904). — [2]) G. Bredig, Ergebnisse der Physiologie, I, Biochemie, 134 (1902).

molekularen Körper von höherer Verbrennungswärme aus einfacheren Substanzen aufzubauen, als zu dem umgekehrten Prozeß. Aber bei den hydrolytischen Fermenten — und das sind die einzigen bisher studierten — handelt es sich überhaupt um sehr geringe Differenzen in dem Energiegehalt; bei den proteolytischen Fermenten konnte Grafe[1]) eine Wärmebildung überhaupt nicht beobachten. Die nötige Energie könnte, wie bei jeder endothermischen Reaktion in einer Lösung, anderen Prozessen entstammen. Derartige Betrachtungen entscheiden also nichts; ob die Fermente auch Synthesen machen können, muß experimentell geprüft werden. Und da ergibt sich, daß in der großen Mehrzahl der Fälle die Organextrakte nur Spaltungen ausüben, Synthesen an die Struktur und an die Erhaltung des Lebens der Zellen gebunden sind. Der Extrakt der Niere spaltet Hippursäure in Glykokoll und Benzoesäure, durchblutet man dagegen die überlebende Niere mit Blut, dem Glykokoll und Benzoesäure zugesetzt sind, so bildet sie bei hinreichender Sauerstoffzufuhr synthetisch Hippursäure.[2]) In der lebenden Leber wird — je nach dem Zuckergehalt des Blutes — ebensowohl Glykogen in Traubenzucker wie Traubenzucker in Glykogen verwandelt; mit dem Tode hört die Glykogenbildung auf und nur die Glykogenzerstörung besteht fort. Nur die überlebend durchblutete Leber kann Harnstoff aus kohlensaurem Ammoniak aufbauen[3]), nicht aber Leberbrei oder Leberextrakte. Die allbekannten Beispiele ließen sich häufen, aus denen hervorzugehen scheint, daß eine Umkehr des Fermentprozesses an das Leben der Zellen gebunden ist. Aber unter den hydrolytischen Kohlehydratfermenten sind einige Ausnahmen bekannt. Hill[4]) und Emmerling[5]) haben konzentrierte Lösungen von Dextrose mit einem Maltase enthaltenden Hefeextrakt versetzt und beobachtet, daß dabei Isomaltose, ein der Maltose isomeres Disaccharid, entsteht, die bei der Verzuckerung der Stärke durch Diastase und Maltase ebenfalls als Durchgangsprodukt auftritt. Eine zweite Synthese beschreibt Emmerling[6]) in der Bildung von Amygdalin aus Mandelsäurenitrilglukosid unter der Einwirkung von Maltase, und noch beweisender ist die Bildung von Glykogen im Hefepreßsaft, die Cremer[7]) gesehen hat. Kastle und Loevenhart[8]) endlich beobachteten die Entstehung des Buttersäureäthylesters aus seinen Komponenten unter dem Einflusse der Pankreaslipase.

---

[1]) A. Grafe, Arch. f. Hygiene, **62**, 216 (1907). — [2]) G. Bunge u. O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **6**, 233 (1876). — [3]) W. v. Schröder, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **15**, 364 (1882); **19**, 373 (1885). — [4]) A. Croft Hill, Transact. of the chemical Society, **73**, 634 [zit. nach Zentralbl. f. Physiol., **12**, 570 (1898)]; Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 1380 (1901). — [5]) O. Emmerling, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 600 u. 2206 (1904). — [6]) O. Emmerling, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 3810 (1901). — [7]) M. Cremer, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **32**, 2062 (1899). — [8]) J. H. Kastle u. A. Loevenhart, American Chem. Journ., **24**, 491 (1900).

Daß die Fermente also unter Umständen synthetische Wirkungen ausüben können, scheint danach nicht zu bezweifeln. Ob sich der Organismus ihrer zu seinen Synthesen bedient, ist aber unsicher.

10. Zymogene, Aktivatoren, Kofermente.

Bisher habe ich von den fertigen Fermenten als solchen gesprochen; sie kommen aber in den Organen, in denen sie entstehen, häufig nicht als solche vor, sondern als Profermente oder Zymogene, die noch durch irgend etwas in die fertigen Fermente überführt werden müssen.

Folgende Fälle sind bekannt:

1. Pepsin und Salzsäure. Seit Grützner[1]) weiß man, daß das Pepsin in den Zellen der Magenschleimhaut nicht als solches vorhanden ist, sondern als Zymogen, das sich von dem Pepsin vor allem durch seine Unempfindlichkeit gegen Alkali unterscheidet. Dies Pepsinogen wird zum Pepsin durch die Salzsäure, die von anderen Zellen der Magendrüsen bereitet wird, aber auch durch jede andere Säure. Aus der verschiedenen Empfindlichkeit des Pepsins und des Pepsinogens gegen Alkali geht hervor, daß nicht ein bloßes Zusammenwirken des Pepsins und der Salzsäure in Frage kommt, sondern daß das Ferment auch selbst eine Veränderung erfährt. Worin diese aber besteht, ist nicht zu ermitteln, weil die saure Reaktion sowohl die Umwandlung bewirkt als auch für die Tätigkeit des Pepsins nötig ist. Doch ist nach Brücke ein bestimmtes Mengenverhältnis zwischen Pepsin und Salzsäure am günstigsten. Je weniger Pepsin in Lösung ist, desto verdünnter muß die Salzsäure sein (0·1—0·2%), während starke Pepsinlösungen bei einer Salzsäurekonzentration von 0·3—0·4% ihr Optimum haben.

2. Trypsinogen und Enterokinase. Wie Heidenhain[2]) gefunden hat, enthält die Pankreasdrüse das Ferment zum größten Teile nicht als solches, sondern in einer unwirksamen Vorstufe, und Pawlow[3]) zeigte dann, daß es sehr häufig auch noch als solches sezerniert wird. Das Trypsinogen wird zu Trypsin durch die Enterokinase, einen von der Darmschleimhaut produzierten und mit dem Darmsaft sezernierten Körper. Die Enterokinase[4]) ist in verdünntem Alkohol löslich und verträgt Erwärmen auf 67—70°; ob sie sich, wie zu vermuten, auch in absolutem Alkohol

---

[1]) M. Ebstein u. P. Grützner, Pflügers Archiv, 8, 122 (1874). — [2]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, 10, 557 (1875). — [3]) J. P. Pawlow, Das Experiment usw. Wiesbaden 1900; Schepowalnikoff, Dissertation. St. Petersburg 1898; Lintwarew, Dissertation. St. Petersburg 1901; Sawitsch, Russki Wratsch, 1, 679 (1902); Walther, Intern. Physiol. Kongreß, 1901. — [4]) J. Hamburger u. E. Hekma, Journ. de physiol. et de pathol. génér., 1902, S. 805; auch Akademie van Wetenschapen te Amsterdam, Mai 1902; O. Cohnheim, Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg, 11, Suppl., 112, 1904 (Jubelband f. Pawlow).

löst und die Siedehitze verträgt, ist nicht untersucht. Andere chemische Eigenschaften sind nicht von ihr bekannt, und ebenso ist die Art ihres Zusammenwirkens mit dem Trypsinogen noch unaufgeklärt. Es ist nicht sicher, ob die Enterokinase Trypsinogen in Trypsin umwandelt[1]), oder ob Trypsinogen und Enterokinase sich zu Trypsin vereinigen.[2]) Auch ob sie sich von dem Trypsin wieder trennen läßt, ist unbekannt. Sicher ist aber, daß auch hier ein bestimmtes Mengenverhältnis beider Körper die günstigsten Resultate ergibt.[2])

Wenn man Pankreasdrüsen einige Zeit liegen oder Pankreasextrakt stehen läßt, so nimmt die Wirksamkeit des Trypsins allmählich etwas zu[3]) und sie nimmt noch stärker zu, wenn man sie schwach ansäuert und dann wieder neutralisiert.[4]) Man hat das als eine Umwandlung des Zymogens in Enzym aufgefaßt, und die spezifische Kinasewirkung könnte dann auch durch Säurewirkung ersetzt werden. Doch bedürfen diese Dinge noch weiterer Untersuchung.

3. Pankreaslipase und Gallensalze. Nencki[5]), Zuntz[6]) und Pawlow[7]) haben beobachtet, daß die fettspaltende Wirkung von Pankreassaft und Pankreasextrakt auf das Mehrfache gesteigert wird, wenn man Galle hinzufügt, und Magnus[8]) zeigte, daß der wirksame Bestandteil der Galle die gallensauren Salze sind. Ob das Zusammenwirken der Lipase und der Cholate dasselbe ist wie im folgenden Falle, ließ sich wegen der großen Labilität der Lipase nicht ermitteln.

4. Leberlipase und gallensaure Salze. Hier ist das Zusammenwirken so vollständig aufgeklärt wie in keinem anderen Falle. Magnus[9]) vermochte die beiden Bestandteile nämlich durch Dialyse zu trennen und konnte sie dann wieder vereinigen. Das Verfahren ließ sich beliebig oft wiederholen. Es handelt sich also bestimmt um eine Vereinigung zweier Körper, nicht um Verwandlung eines Körpers in einen anderen.

5. Glykolytisches Ferment der Muskeln und Pankreasaktivator.[10])

---

[1]) W. M. Bayliss, Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg, **11**, Suppl., 261, 1904 (Jubelband für Pawlow); W. M. Bayliss and E. H. Starling, Journ. of Physiol., **30**, 61 (1903); **32**, 129 (1905). — [2]) Hamburger und Hekma, l. c.; O. Cohnheim, l. c. — [3]) K. Mays, Zeitschr. f. physiol. Chem., **38**, 428 (1903). — [4]) W. Kühne, Untersuchungen aus dem physiol. Institut Heidelberg, **1**, 222 (1878); A. Ewald, Zeitschr. f. Biol., **26**, 5 (1890). — [5]) M. Nencki, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **20**, 367 (1886). — [6]) N. Zuntz (und Ussow), Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1900, S. 380. — [7]) J. Lintwarew, Dissert. St. Petersburg 1901. — [8]) R. Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chem., **48**, 376 (1906); O. v. Fürth und J. Schütz, Hofmeisters Beitr., IX, 28 (1906); A. S. Loevenhart, Journ. of Biolog. Chemistry, **12**, 391 (1907). — [9]) R. Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, 149 (1904). — [10]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 396 (1903); **42**, 401 (1904); **43**, 547 (1905); **47**, 253 (1906).

Wenn man Extrakte aus frischen Muskeln mit Traubenzucker versetzt, sofort nach dem Zusatz den Zuckergehalt durch Titrieren mit Kupferoxyd bestimmt und einige Stunden später die Bestimmung wiederholt, so findet man die Zuckermenge in den Fällen, in denen der Muskel gerade Zucker verbrannte — kalte Außentemperatur —, bedeutend vermindert; in den Fällen, wo das nicht der Fall war, unverändert. Im ersteren Falle entwickelt der Muskel viel Kohlensäure, im zweiten nur ganz unbedeutende Mengen. Extrahiert man mit dem Muskel gleichzeitig aber Pankreas, so zeigen auch die Muskeln von warm gehaltenen Tieren erhebliche Glykolyse und starke Kohlensäureentwicklung. Der wirksame Bestandteil des Pankreas ist kochbeständig und löst sich in Alkohol. Zu dem Zusammenwirken ist ein bestimmtes Mengenverhältnis zwischen Muskel und Pankreas vonnöten.

6. Lakkase und Mangan.

Wie Bertrand[1]) gefunden hat, bedarf die Lakkase, eine Oxydase aus Pflanzen, der Mitwirkung von Mangan. Das Zusammenwirken ist ein ähnliches, wie es Magnus bei der Leberlipase und ihrem Koferment gesehen hat. Mangansalze aktivieren auch die Lipase des Pankreas und die fettspaltenden Fermente in Pflanzensamen.[2])

Diese 6 Fälle von Fermentaktivierung sind heute bekannt. Aber es ist nicht ausgeschlossen, daß die Erscheinung noch viel weiter verbreitet ist. So wirken die fettspaltenden Fermente in Pflanzensamen zunächst sehr schwach, aber die Wirkung wird um das Vielfache vermehrt, wenn man Säure hinzufügt.[3]) Ob es sich hier aber um eine Aktivierung handelt oder nur um eine günstigere Bedingung für die Wirkung, steht dahin. Daß keine Aktivatoren aus anderen Organen erforderlich sind, das läßt sich bei den verschiedenen Diastasen, beim Invertin, Erepsin und vielen anderen Fermenten beweisen; bei der Diastase und bei der Zymase haben darauf gerichtete Versuche auch durchaus keinen Anhaltspunkt dafür gegeben, daß das Ferment etwa aus zwei Teilen besteht. Doch bleibt das Gegenteil natürlich immer möglich. — Die Bedeutung dieser Aktivierung ist bei einigen Fällen deutlich. Dadurch, daß Pepsin und Trypsin in der Zelle als Zymogene und nicht als fertige Enzyme vorhanden sind, werden sie verhindert, das Protoplasma anzugreifen. Die Lipase wirkt nur dann energisch, wenn die Gegenwart der Fettsäuren lösenden Galle es ermöglicht, die Reaktionsprodukte zu lösen und damit den Zweck der Fettspaltung zu erfüllen (Vorlesung 11). „Die Zuckerverbrennung endlich durch das glykolytische Ferment muß im Muskel

---

[1]) G. Bertrand, Compt. rend., **124**, 1023 und 1355 (1897). — [2]) R. Magnus, Zeitschrift f. physiol. Chem., **48**, 376 (1906). — [3]) W. Connstein, Ergebnisse der Physiologie, III, Biochemie, 194 (1904). Daselbst Literatur.

erfolgen, da nur dort die aus ihr stammende Energie verwertet werden kann. Da aber der flüssige Muskelinhalt es schwer ermöglicht, das Enzym von dem Traubenzucker zu trennen, so wird es offenbar immer nur in dem Maße aktiviert, wie es erforderlich ist.“ [1]) — In dem Falle der Lakkase ist die Bedeutung unklar.

II. Antifermente.

Zu wiederholten Malen sind Körper beschrieben worden, durch die im Gegensatz zu den Aktivatoren die Fermente in ihrer Tätigkeit gehemmt oder gestört werden. Ich habe aber schon bei der Besprechung der Fermentextraktion und der Reaktionsgesetze der Fermente auf die zahllosen Fehlerquellen hingewiesen, denen man dabei unterliegen kann. Veränderungen der Reaktion, Neutralisation der Salzsäure durch Eiweiß, Auftreten von Niederschlägen, die Fermente mitreißen, u. v. a. kann die Fermente stören, ohne daß spezifische Antikörper vorhanden zu sein brauchen. Besonders fällt die Hemmung der Fermente durch inaktivierte Fermentextrakte gleicher Art ins Gewicht (S. 107). Sichergestellt ist eigentlich nur, daß im Blutserum ein Stoff vorhanden ist, der die Lösung der Eiweißkörper durch Trypsin verhindert [2]), und hier scheint auch kein eigentlicher „Antikörper“ vorhanden zu sein in dem Sinne, wie es Antitoxine gibt, die Toxine neutralisieren. Vielmehr wird nach den Untersuchungen von Hedin das Trypsin von dem Serumalbumin mit Beschlag belegt, das wie andere Eiweißkörper eine Verbindung mit dem Trypsin eingehen, von ihm aber nicht verdaut werden kann. Diese Verhältnisse sind, wie ich schon gesagt, für die Theorie der Fermentwirkung von erheblichem Interesse, aber sie gestatten nicht, auf eigentliche Antifermente zu schließen. Ferner sind Versuche gemacht worden, wie gegen Eiweißkörper und anderes auch gegen Fermente zu immunisieren [3]), und man erreicht tatsächlich, wenn man einem Tiere Ferment einspritzt, daß sein Blutserum mit der entsprechenden Fermentlösung Niederschläge erzeugt und auch die betreffende Fermentwirkung hemmt. Doch ist es natürlich ganz unsicher, ob das Ferment oder irgend ein anderer Körper das Antigen ist; wissen wir es ja nicht einmal von den Eiweißkörpern, ob sie selbst oder ob irgendwelche Beimengungen die Niederschläge erzeugen. Ebensowenig wissen wir bei

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 349 (1903). — [2]) M. Hahn, Berliner klin. Wochenschr., 1897; K. Glässner, Hofmeisters Beiträge, **4**, 79 (1903); E. P. Cathcart, Journ. of Physiol., **31**, 497 (1904); C. Oppenheimer und H. Aron, Hofmeisters Beitr., **4**, 279 (1903); W. M. Bayliss, Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg, **11**, Suppl., 261 (1904, Jubelband für Pawlow); S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem., **52**, 412 (1907); vgl. auch M. Jacoby, Biochem. Zeitschr., **4**, 471 (1907). — [3]) J. Morgenroth, Zentralbl. f. Bakteriol., 1899; H. Sachs, Fortschr. d. Med., Bd. **20**, S. 425 (1902). Daselbst die Literatur.

der Giftwirkung von Pankreassaft[1]) und von anderen Fermentlösungen und bei der Immunisierung gegen diese Giftwirkung, ob die Fermente die wirksamen Substanzen sind. Deshalb ist die Immunisierung denn auch nicht imstande gewesen, eine Frage zu entscheiden, deren Lösung man von ihr gehofft hat, die Frage nach der

12. Spezifizität der Fermente,

d. h. die Frage, ob die entsprechenden Fermente bei verschiedenen Tier- und Pflanzenarten identisch sind oder nicht. Wir müssen die Frage unbedingt bejahen: Pepsin vom Hund, vom Menschen oder vom Haifisch, Diastase des Speichels, des Pankreas, der Hefe und des Malzes haben übereinstimmende Eigenschaften. Beim Trypsin sind gelegentlich zwar Differenzen in der Schnelligkeit der Wirkung beschrieben worden[2]), Diastasen verschiedener Herkunft sollen verschiedene Optima haben.[3]) Aber alle diese Versuche sind an ungereinigten Extrakten angestellt worden, und ich habe Ihnen eben gesagt (S. 107), wie groben Täuschungen man dabei unterliegen kann. Wir haben allen Grund, die gleich-wirkenden Fermente verschiedener Herkunft für identisch zu halten. Die verschiedenst organisierten Lebewesen bedienen sich der gleichen Mittel zu dem gleichen Zweck.

13. Die Bildung der Fermente.

Die Fermente werden wie alle spezifischen Stoffe des Organismus durch lebendige Zellen erzeugt; in welcher Weise dies geschieht, und aus welchen Stoffen die Fermente gebildet werden, darüber wissen wir nichts, aber es ist einiges über die Zeit ihrer Entstehung bekannt. Bei den Verdauungsdrüsen steht die Ausstoßung der Fermente in den Sekreten unter der Herrschaft des Nervensystems oder hängt von Hormonen ab. Bei dieser Ausstoßung werden die Fermente nicht gebildet, sondern nur herausgeschwemmt (vgl. Vorlesung 4—6 und 17), die Neubildung von Fermenten setzt aber in dem Augenblick der Sekretion ein, erreicht ihr Maximum gewöhnlich nach vollendeter Sekretion und ist irgendwie so reguliert, daß sie zu genau der gleichen Menge führt, wie vor der Sekretion. Nach den Untersuchungen von Heidenhain[4]), Grützner u. a. ist der Fermentgehalt des ruhenden Pankreas, Magens etc. konstant. Neuerdings wissen wir aber auch einiges von dem Auftreten einiger intrazellulär wirkender Fermente. Die Muskeln[5]) von Katzen und Hunden enthalten ein glykolytisches Ferment, das Traubenzucker verändert und Kohlensäure produziert, nur dann, wenn der Zucker-

---

[1]) G. v. Bergmann, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie, **3**, 401 (1906); H. Hildebrandt, Virchows Archiv, **184**, 325 (1906). — [2]) K. Kiesel, Pflügers Archiv, **108**, 343 (1905). — [3]) Vgl. R. Neumeister, Lehrbuch d. physiol. Chem., Jena 1897, S. 151. — [4]) R. Heidenhain, Hermanns Handb. d. Physiol., Bd. V, Teil 1 (1883). — [5]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **47**, 253 (1906).

gehalt der Muskeln hoch, und wenn durch die Ernährung und durch Abkühlung der Tiere dafür gesorgt wird, daß die Muskeln Glykogen verbrennen. Befinden sich die Muskeln dagegen nicht im Stadium der Zuckerverbrennung, so findet man unmittelbar nach dem Tode in den Muskeln wenig Traubenzucker und kein glykolytisches Ferment. Durch Pankreaszusatz kann man den zweiten Zustand in den ersten verwandeln. Ob aber das Vorhandensein glykolytischen Fermentes zur Zeit der Zucker- oder Glykogenverbrennung daher rührt, daß dann bereits der betreffende Aktivator aus dem Pankreas in die Muskeln gelangt ist, oder wie die Erscheinung sonst zu erklären ist, wissen wir nicht. — Einen analogen Fall hat Bang[1]) beobachtet, indem er feststellte, daß der Gehalt der Leber an diastatischem Ferment von dem physiologischen Zustand der Leber im Augenblick des Todes abhängt. Die Regulierung scheint durch das Nervensystem zu erfolgen.

Liste der Fermente.

A. Hydrolytische Fermente.

Sie sind zum Teil sezerniert wie die Verdauungsfermente, zum Teil wirken sie aber auch innerhalb der Gewebe. Alle länger bekannten Fermente.

I. Proteolytische Fermente.

1. Es entstehen aus den Eiweißkörpern keine Aminosäuren, nur Peptone und andere größere Komplexe. Die Art der Bindung, die gelöst wird, ist unbekannt: Pepsin, vielleicht auch manche Pflanzenfermente.

2. Fermente, die auf das Eiweiß wie siedende Säuren wirken. Sie lösen die Imidbindung mit benachbarter Karbonylgruppe,

$$-\underset{\underset{O}{\|}}{C} \vdots \underset{H}{N}- + H_2O = -\underset{\underset{O}{\|}}{C}OH + \underset{H}{HN}-$$

aber sie tun dies anscheinend nur[2]), wenn an dem betreffenden Kohlenstoff wieder eine $CHNH_2$-Gruppe steht, d. h. wenn die sogenannte Peptidbindung E. Fischers vorliegt. Sie wirken also nur auf Verbindungen nach dem Schema:

$$-\underset{H}{N}-\overset{H}{\underset{\vdots}{C}}-\underset{\underset{O}{\|}}{C} \vdots \underset{H}{N}-\overset{H}{\underset{\vdots}{C}}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-$$

a) Erepsin spaltet alle bekannten Peptide und Peptone, dagegen von den Eiweißkörpern im engeren Sinne nur Protamin und in beschränkter

[1]) J. Bang, M. Ljungdahl und V. Bohm, Hofmeisters Beiträge, **9**, 408; **10**, 1, 312 u. 320 (1907). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **52**, 526 (1907).

Weise Histon und Kasein. Verdauungsferment im Dünndarm und einem Teile des Magens, autolytisches Ferment in vielen Organen. Im Bacterium coli.

b) Trypsin wirkt nur auf einen Teil der Peptone und Peptide, löst aber und spaltet mit wenigen Ausnahmen auch alle Eiweißkörper im engeren Sinne. Verdauungsferment des Pankreas.

In vielen Organen (autolytische Fermente), in den Verdauungsorganen der Wirbellosen, in keimenden Samen und anderen Pflanzenteilen kommen Fermente vor, die native Eiweißkörper lösen und Aminosäuren aus ihnen bilden. Vor und neben den Aminosäuren erscheinen meist Peptone. Die Fermente gleichen daher am meisten dem Trypsin, doch ist kaum je bekannt, ob die Spaltung eine vollständige ist; ja in vielen Fällen bleiben auch nach langer Spaltung sehr bedeutende Mengen von Pepton unumgewandelt. Wiederholt ist das Vorhandensein mehrerer Fermente behauptet worden.

3. Ein Ferment, das wie siedende Alkalien wirkt und die Imidbindung ohne benachbarte Karbonylgruppe, die im Arginin vorliegt, zerlegt:

$$\underset{\text{Arginin}}{HN{=}\underset{\displaystyle NH_2}{C}{-}\underset{\displaystyle H}{N}{-}C_3H_6{-}\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle NH_2}{C}}{-}COOH} + H_2O = \underset{\text{Harnstoff}}{C{=}O\begin{matrix}NH_3\\NH_2\end{matrix}} + \underset{\text{Ornithin.}}{H_2NC_3H_6CH(NH_2)COOH}$$

Arginase. Autolytisches Ferment vieler Organe, besonders der Leber. Vielleicht Verdauungsferment des Dünndarms.

II. Fettspaltende Fermente.

Sie verseifen die Fette, d. h. sie spalten die Glyzerinester der Fettsäuren in Glyzerin und Fettsäuren; sie spalten auch viele andere Ester. Wenigstens verseifen alle Sekrete und Extrakte, die Fette spalten, auch andere Ester, und es wird allgemein angenommen, daß das durch dieselben Fermente geschieht. Die Fermente heißen Steapsin oder Lipase und unterscheiden sich voneinander nur durch die Reaktion und derartiges.

a) Steapsin des Pankreas spaltet alle Fette bei neutraler, aber auch schwach saurer oder alkalischer Reaktion.

b) Steapsin des Magens spaltet nur emulgierte Fette, am besten bei schwach saurer Reaktion.

c) Steapsin des Darmes spaltet nur emulgierte Fette bei ungefähr neutraler Reaktion.

d) Steapsin der Rizinussamen und anderer Pflanzensamen. Spaltet alle Fette, aber nur bei saurer Reaktion.

Fett bzw. esterspaltende Fermente sind weiter in der Leber und in anderen drüsigen Organen und bei vielen Wirbellosen gefunden. Auch Bakterien spalten vielfach Fett.

III. Kohlehydratspaltende Fermente.

1. Disaccharidspaltende Fermente.

a) Maltase. Wandelt Maltose in Glukose um. Scheint Glukose in Isomaltose zu verwandeln. Kommt meist zusammen mit der Diastase vor, an deren Wirkung sie sich anschließt, daher in kleinen Mengen im Speichel und Pankreassaft, in größerer Menge im Dünndarm. Ferner im Blut und wohl allen Organen, im Malz und sehr häufig im Pflanzenreich. In Bakterien. In Hefen.

b) Invertin. Wandelt Rohrzucker in Glukose und Fruktose um und spaltet das synthetische α-Methylglukosid. Bei den höheren Tieren nur im Dünndarm, dagegen auffallenderweise auch bei manchen wirbellosen Meeresbewohnern. Im Pflanzenreiche. In Hefen. In Bakterien.

c) Laktase. Wandelt Milchzucker in Glukose und Galaktose um, spaltet außerdem das synthetische β-Methylglukosid. Bei Tieren nur im Dünndarm junger, saugender — oder dauernd mit Milch gefütterter erwachsener — Säugetiere. In bestimmten Hefen. In Bakterien. Sie ist vielleicht identisch mit dem folgenden Emulsin.

d) Emulsin. Es spaltet Milchzucker, Amygdalin und viele andere natürliche Glukoside und das synthetische β-Methylglukosid. In Pflanzen (vgl. Laktase).

Dazu kommen noch Fermente, die Trehalose, Raffinose und andere Zuckerarten zerlegen, ein Ferment, das auch Amygdalin spaltet, aber anders als Emulsin. Vielleicht sind es eigene Fermente, vielleicht stimmen sie zum Teil mit einem der genannten überein.

2. Polysaccharidspaltende Fermente.

a) Diastase oder Ptyalin (Amylase). Verwandelt Stärke und Glykogen erst in Dextrine, dann in Isomaltose, endlich in Maltose. Verdauungsferment im Speichel und Pankreassaft. Autolytisches Ferment in allen Geweben und im Blute. Wahrscheinlich bei allen Tieren, bei vielen (oder fast allen) Pflanzen, Hefen, Bakterien.

b) Zytase. Löst und spaltet Zellulose. In den Verdauungsdrüsen mancher Wirbelloser, vielleicht auch bei Fischen. In Bakterien.

Dazu kommen wohl noch Fermente, die auf die verschiedenen Gummiarten wirken. Ferner müssen Chitin spaltende Fermente existieren.

IV. Nukleinsäurespaltende Fermente, Nukleasen.

Im Pankreas, im Darm und in Geweben sind Nukleasen vorhanden, die Nukleinsäure vollständig in Purine, Phosphorsäure etc. zerlegen. Isolieren hat man nur Fermente gekonnt, die eine teilweise Zersetzung bewirken. Die Identität ist fraglich; auch in Pflanzen und in Bakterien.

V. Lezithinspaltende Fermente.

Im Pankreas, Darm, vermutlich auch in Geweben und Pflanzen. Vielleicht mit den fettspaltenden Fermenten identisch.

B. Oxydationsfermente.

Sie oxydieren organische Stoffe, ohne den Kohlenstoff selbst zu verändern.

1. Aldehydase. Verwandelt Salizylaldehyd in Salizylsäure und andere Aldehyde in entsprechender Weise. In der Leber und anderen Organen.[1]) Wirkt bei schwach alkalischer Reaktion. Sehr empfindlich gegen Säuren.

2. Lakkase. Verwandelt bei Gegenwart von Luftsauerstoff Hydrochinon in Chinon,

$$2\,C_6H_4\!<\!\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix} + O_2 = 2\,H_2O + 2\,C_6H_4\!<\!\begin{matrix}O\\|\\O\end{matrix}$$

und in entsprechender Weise andere mehrwertige Phenole, darunter das Lakkol, ein Harz des Lackbaumes, wonach sie heißt. Charakteristisch ist, daß sie immer dunkel, schwarz oder braun, gefärbte Körper bildet. Guajaktinktur färbt sie blau. In allen möglichen Teilen vieler Pflanzen.[2]) Ziemlich unabhängig von der Reaktion.

3. Tyrosinase. Der Lakkase nach Wirkung und Vorkommen ähnlich, oxydiert aber andere aromatische Körper unter Dunkelfärbung, darunter anscheinend auch Tyrosin.[3]) In vielen höheren Pflanzen, in Pilzen, im Insektenblut. Dasselbe oder ein ähnliches Ferment bildet im Körper der höheren Tiere aus Tyrosin und Phenylalanin Homogentisinsäure.

Wie weit die tierischen Oxydasen, die Guajakol bläuen und im Blut und allen Geweben, auch in der Milch vorkommen, mit diesen pflanzlichen Oxydasen übereinstimmen, ist fraglich.

4. Katalase. Zerlegt Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff. Da diese selbe Zerlegung auch durch fein verteilte Stoffe, besonders kolloidal gelöste Metalle, vor sich geht, hat die Katalase in der Fermentliteratur der letzten Jahre eine große Rolle gespielt. Sie ist aber wahrscheinlich gar kein Ferment, sondern die Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds durch Blutkörperchen, Milch, Gewebsextrakte etc., beruht eben einfach auch darauf, daß hier immer sehr fein verteilte Teile, kolloidale Lösungen, vorhanden sind.[4])

---

[1]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 135 (1900). — [2]) Eine sehr vollständige Zusammenstellung der Literatur über pflanzliche Oxydasen findet sich bei H. Steudel, Deutsche med. Wochenschr., 1900, S. 372. — [3]) Vgl. aber E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **50**, 508 (1906). — [4]) E. J. Lesser, Zeitschr. f. Biologie, **48** u. **49** (1906 u. 1907)

Über die biologische Bedeutung dieser Oxydationsfermente ist schwer ein Urteil zu fällen. Sicher ist ihr Auftreten in absterbenden Teilen von Pflanzen und Wirbellosen. Sie sind es, die das Dunkelwerden des Insektenblutes an der Luft, das Braun-, Rot-, Schwarzwerden der Blätter im Herbst bedingen, nachdem proteolytische Fermente das im Leben unangreifbare Eiweiß der Zellen gespalten haben. Aber darüber hinaus hat man in den oxydierenden Fermenten Körper von allergrößter Bedeutung sehen wollen, die den eigentlichen Gewebsstoffwechsel bewirken, also die Energielieferer für das Protoplasma sein sollten. In der Form, in der wir ihre Funktion in vitro beobachten, ist das unmöglich; denn sie oxydieren nur eine COH-zur Karboxylgruppe, bewirken die Abstoßung endständiger Kohlensäuregruppen und derartiges, lassen aber den eigentlichen Bau der Moleküle unverändert und liefern daher nur eine verschwindende Menge Wärme. Nun ist es natürlich denkbar, daß sie unter den Bedingungen des lebenden Körpers anders wirken, intensiver oxydieren. Ebenso möglich ist es aber, daß diese Oxydasen nur für ganz bestimmte Umsetzungen des intermediären Stoffwechsels bestimmt sind und mit der Energie liefernden Verbrennung gar nichts zu tun haben (vgl. Vorlesung 20). Einstweilen ist es geraten, die wirklich verbrennenden Fermente, die wir kennen, als eigene Klasse neben diese Oxydasen zu setzen.

C. Stoffwechselfermente.

Sie oxydieren unter Zerstörung der Kohlenstoffkette, d. h. sie führen den chemischen Vorgang aus, der die Energie für das Leben des Protoplasmas liefert.

1. Zymase. Verwandelt Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure. In der Hefe. Unabhängig von der Reaktion. Sehr vergänglich.

2. Ein Milchsäure aus Traubenzucker bildendes Ferment aus bestimmten Bakterien.

3. Glykolytisches Ferment der Muskeln. Läßt Traubenzucker verschwinden. Bei Gegenwart von Karbonaten entsteht reichlich Kohlensäure. Ebenfalls sehr vergänglich. Sehr empfindlich gegen Säuren, wirkt nur bei neutraler Reaktion.

Aus den Zellen in Lösung gebracht sind bisher nur diese 3 Fermente. Aber es ist die allgemeine Überzeugung, daß auch alle übrigen Verbrennungen in irgendwelchen Organen und Organismen auf der Tätigkeit von Fermenten beruhen, und wir dürfen aus den Stoffwechselvorgängen, die wir irgendwo beobachten, daher auf die Eigenschaften der entsprechenden Fermente schließen. Allerdings wissen wir dabei nie, ob wir nur ein Ferment vor uns haben, oder mehrere, deren Tätigkeit aneinander anschließt, und die auch in verschiedenen Organen ihren Sitz haben können.

Auch über Fällbarkeit, Reaktionen und alle diese Eigenschaften können wir natürlich kein Urteil abgeben. Was wir sagen können, ist nur, auf welche Körper diese Fermente eingestellt sein müssen. Da sehen wir bei den Kohlehydraten folgendes:

Nur bei den Hefearten herrscht strenge Spezifizität, indem die vier einander nahestehenden Zucker Glukose, Fruktose, Mannose, Galaktose vergären, alle anderen Zucker dagegen überhaupt nicht angegriffen werden. Bei den höheren Tieren sind zwar ebenfalls Di- und Polysaccharide für die verbrennenden Fermente ganz unangreifbar; die vier vergärbaren Zucker nehmen auch hier eine Sonderstellung ein, indem nur sie reichlich verbrannt werden und nur sie in größeren Mengen Glykogen bilden können, daneben aber werden alle anderen Zucker, Hexosen, Pentosen etc., wenn sie in kleinen Mengen in den Organismus gebracht werden, doch verbrannt. Bei den Eiweißkörpern finden wir ganz ähnliche Verhältnisse. Mensch und Hund verbrennen die Aminosäuren, aus denen die Eiweißkörper sich zusammensetzen und in die sie bei der Nahrungsaufnahme zerfallen, in reichlicher Menge bis zu den Endprodukten. Die optischen Antipoden verbrennen sie im allgemeinen schlechter, aber ein gewisser Anteil verschwindet doch immer im Organismus, ja bisweilen kann die Verbindung vollständig verbrannt werden.[1]) Das heißt also, und um das zu betonen, meine Herren, bin ich auf diese recht unsicheren Dinge hier eingegangen, daß wir uns die Spezifizität der verbrennenden Fermente nicht zu streng vorstellen dürfen. Diese Schlüssel passen offenbar außer auf die zugehörigen auch auf eine große Anzahl anderer Schlösser, die nur ähnlich gebaut sind. Dasselbe lehren die zahlreichen Erfahrungen über alle möglichen Substanzen, Arzneimittel, im Experiment verfütterte Körper etc., die nicht zu den Nahrungsstoffen gehören, und die doch zum größeren oder geringeren Teile verbrannt werden. — Gehen wir aber zu den niedrigsten Lebewesen, den Bakterien[2]), so wird dieser Eindruck noch deutlicher. Die Körper, auf die ihre Fermente passen, die gärungsfähigen Hexosen und die optisch aktiven α-Aminosäuren sind ihre bevorzugten Nahrungsstoffe, auf denen sie am üppigsten gedeihen, aber sie können auch sehr viele andere Verbindungen verwerten, und die Schimmelpilze[2]) gedeihen fast auf jedem organischen Material. Sie müssen mit ihren Fermenten auch sehr abweichend gebaute Moleküle noch aufschließen können.

---

[1]) E. Abderhalden, B. Bloch und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **52**, 435 (1907). — [2]) W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, Bd. I, 349 ff., 1897.

9. Vorlesung.

Chemie der Kohlehydrate.

Meine Herren! In der Einleitung habe ich es als die Funktion der Verdauung bezeichnet, die Nahrungsstoffe so umzuformen, daß sie in den Körper aufgenommen und von dem lebenden Protoplasma der Organe verwertet werden können. Wir haben bisher die Mittel kennen gelernt, deren sich der Organismus dazu bedient, und wir müssen uns nun mit den Veränderungen beschäftigen, die auf dem Wege durch die Verdauungsorgane infolge der Einwirkung der Fermente mit den einzelnen Nahrungsstoffen vorgehen. Wir werden sehen, wie weit wir die wichtigste Frage der Verdauungsphysiologie beantworten können, die nach der Form, in der die Nahrung nach vollendeter Verdauung schließlich ins Blut gelangt. Beginnen will ich mit der Verdauung der Kohlehydrate; denn sie stehen erstens der Menge nach unter den menschlichen und tierischen Nahrungsmitteln in erster Reihe, und zweitens sind wir über ihre Physiologie und ihre Chemie so gut unterrichtet wie über keinen anderen Nahrungsstoff.

Die Zuckerarten oder Kohlehydrate sind als Bestandteile der Tiere und besonders der Pflanzen und als Nahrungsmittel von Mensch und Tier natürlich längst bekannt. Sie haben alle die prozentische Zusammensetzung CH_2O — daher der Name Kohlehydrate —, die wichtigeren, sogenannten einfachen Zucker, die aus den anderen Kohlehydraten durch geringfügige Eingriffe hervorgehen, haben, wie ebenfalls lange bekannt, die Formel $C_6H_{12}O_6$. Die Konfiguration der Zucker ist aber erst aufgeklärt worden durch Kiliani und vor allem durch die umfassenden Untersuchungen von Emil Fischer[1]), der die einfachen Zucker schließlich synthetisch dargestellt und damit eines der ältesten und wichtigsten Probleme der organischen Chemie gelöst hat.

Die Zuckerarten im weitesten Sinne sind mehrwertige Aldehyd- oder Ketonalkohole mit unverzweigter Kohlenstoffkette, die an jedem nicht von der Aldehyd- oder Ketongruppe besetzten Kohlenstoffatom eine Hydroxyl-

[1]) Zusammenfassung Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **23**, 2114 u. 3687 (1890) und **27**, 3189 (1894). Speziell die Kohlehydratfermente sind behandelt Bd. 27, 2031, 2985 u. 3479 u. Bd. 28, 984, 1429, 3024 u. 3034 u. Zeitschr. f. physiol. Chemie, **26**, 60 u. 88 (1898).

gruppe tragen. Die einfachsten Aldehydzucker — Aldosen — sind demnach der Glykolaldehyd, $CH_2(OH).COH$, und der Glyzerinaldehyd, $CH_2OH.CHOH.COH$; der einfachste Ketozucker — Ketose — das Dioxyaceton, $CH_2OH.CO.CH_2OH$. Andrerseits sind Zucker bekannt, die bis zu 9 Kohlenstoffatomen in der Kette enthalten. Durch Reduktion gehen die Zuckerarten in Alkohole über, die so vielwertig sind, wie sie Kohlenstoffatome besitzen; durch Oxydation zunächst in einbasische, mehrwertige, dann in zweibasische Säuren. Da die Zuckerarten mehrere, die 6atomigen 4 asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, so sind eine große Zahl von Isomeren möglich, die E. Fischer auch zum größten Teile hat darstellen können. Physiologisch von Bedeutung sind durch ihr Vorkommen in Tieren und Pflanzen indessen nur die folgenden:

1. Einige Pentosen, alles Aldosen, nämlich:

l-Arabinose, die in vielen Pflanzen, damit in der Nahrung der Pflanzenfresser und des Menschen und gelegentlich beim Menschen im Harn vorkommt.

l-Xylose, die einen Bestandteil der Guanylsäure des Pankreas, vielleicht auch anderer Organe bildet.

Rhamnose, eine Methylpentose.

2. Einige Hexosen, 3 Aldosen und 1 Ketose, nämlich:

a) Aldosen:

d-Glukose oder Traubenzucker oder Dextrose, kommt im Honig, in Trauben und anderen Früchten vor. Glukose ist das wichtigste Nährmaterial aller Zellen.

d-Mannose.

d-Galaktose.

b) 1 Ketose, die

d-Fruktose oder Fruchtzucker oder Lävulose, im Honig und vielen Früchten.

Außerdem entstehen alle 4 Hexosen durch Spaltung von höheren Zuckern.

Die sterische Konfiguration dieser 4 Hexosen ist nach E. Fischer die folgende:

```
     COH              COH               COH            CH2OH
      |                |                 |               |
  H—C—OH          HO—C—H            H—C—OH            C=O
      |                |                 |               |
 HO—C—H           HO—C—H            HO—C—H          HO—C—H
      |                |                 |               |
  H—C—OH           H—C—OH           HO—C—H           H—C—OH
      |                |                 |               |
  H—C—OH           H—C—OH            H—C—OH           H—C—OH
      |                |                 |               |
     CH2OH            CH2OH             CH2OH           CH2OH
  d-Glukose        d-Mannose        d-Galaktose     d-Fruktose.
```

Glukose, Mannose und Fruktose unterscheiden sich nur durch die Verhältnisse an dem 2., dem endständigen benachbarten Kohlenstoffatom, das überhaupt am reaktionsfähigsten ist. Die Galaktose weicht auch in der Stellung der Hydroxyle an den mittleren Kohlenstoffatomen ab.

Die Hexosen sind in Wasser leicht löslich, ebenso in verdünntem Alkohol; in absolutem Alkohol sind sie dagegen schwer und in Äther gar nicht löslich. Sie kristallisieren gut, meist mit Kristallwasser. Sie schmecken mehr oder weniger stark süß. Ihre sonstigen Eigenschaften folgen aus ihrem chemischen Bau:

1. Infolge ihrer asymmetrischen Kohlenstoffatome drehen sie die Ebene des polarisierten Lichtes, sind also optisch aktiv. Es gibt zwar inaktive Zucker und Zuckerderivate, die entweder Gemenge zweier entgegengesetzter Verbindungen sind, oder die dadurch inaktiv werden, daß innerhalb eines Moleküls unter den ja in Mehrzahl auftretenden asymmetrischen Kohlenstoffatomen eine Kompensation stattfindet. Die in der Natur vorkommenden Zucker und die sich von diesen ableitenden Verbindungen sind aber alle optisch aktiv; gerade bei den Zuckerarten und den auf sie wirkenden Fermenten ist das in der vorigen Vorlesung besprochene Gesetz aufgefunden worden, daß von den durch sterische Isomerie möglichen Verbindungen im Stoffwechsel der lebenden Wesen immer nur die eine entsteht, und daß von den Fermenten des lebenden Körpers immer nur die eine Form angegriffen werden kann. Das Drehungsvermögen ist bei den einzelnen Zuckerarten verschieden und wird zu ihrer Bestimmung benutzt. Die spezifische Drehung, d. i. die Ablenkung in Kreisgraden, die durch 100 *g* Zucker gelöst in 100 cm^3 Wasser bei einer Rohrlänge von 10 *cm* bei 20° C und Natriumlicht bewirkt wird, beträgt für die genannten Hexosen und die wichtigeren Doppelzucker:

Glukose	$\alpha_D = + 52{\cdot}5^0$
Galaktose	$= + 81^0$
Fruktose	$= — 92^0$
Maltose	$= + 140—138^0$
Rohrzucker	$= + 66{\cdot}5^0$
Milchzucker	$= + 52{\cdot}5^0$

Frisch bereitete, nicht erhitzte Lösungen zeigen ein abweichendes Drehungsvermögen (Birotation).

2. Als Aldehyde oder Ketone sind die Zucker sehr leicht oxydierbar und entziehen daher anderen Körpern leicht Sauerstoff, reduzieren sie. So scheiden alle Hexosen aus ammoniakalischer Silberoxydlösung schon in der Kälte Silber ab und reduzieren beim Erwärmen mit überschüssigem Alkali Wismut- und Kupferoxyd, was ja zu den Zuckerproben nach

Trommer, Fehling, Nylander benutzt wird. Da empirisch festgestellt ist, wieviel Kupferoxyd durch eine bestimmte Menge der Zuckerarten reduziert wird, benutzt man diese Reduktion bekanntlich auch zum quantitativen Nachweis der Zucker, besonders des Traubenzuckers (Bestimmungen nach Fehling, nach Allihn und nach Pavy.[1])

Ferner bilden sie als Aldehyde und Ketone mit Phenylhydrazin Verbindungen, die Hydrazone und Osazone, von denen besonders die Osazone, Verbindungen von 1 Molekül Zucker mit 2 Molekülen Phenylhydrazin, wegen ihrer Schwerlöslichkeit seit E. Fischer als Nachweismethode viel benutzt werden. Auf die Eigenschaften der Osazone der einzelnen Zuckerarten, auf den Ersatz des Phenylhydrazins durch Derivate etc. kann ich hier natürlich nicht eingehen, sondern muß entweder auf E. Fischer[2]) verweisen, oder auf die Chemie der Kohlehydrate von Tollens, oder eines der praktischen Lehrbücher der physiologischen Chemie.

Endlich lagern die Zucker wie andere Aldehyde und Ketone an die Aldehyd- bzw. Ketongruppe Blausäure, CNH, an, ein theoretisch wichtiges Verfahren. Denn seine Entdeckung durch Kiliani war der erste Schritt zur Aufklärung der Zuckerchemie, und man kann auf diesem Wege von einem gegebenen Zucker zu dem entsprechenden, um 1 C reicheren gelangen.

Ebenfalls wichtig sind die schon erörterten Reduktionsprodukte der Zucker, die 6wertigen Alkohole, und die Oxydationsprodukte, vor allem die 2basischen Säuren, bei denen also außer der Aldehydgruppe auch das endständige alkoholische Hydroxyl oxydiert ist. Denn beide Körperklassen sind charakteristisch für die einzelnen Zucker.

Sehr empfindlich sind die Hexosen gegen Alkaliwirkung. Durch ganz schwaches Alkali kommt es zu molekularen Umlagerungen: die drei nahe verwandten Hexosen, d-Glukose, d-Mannose und d-Fruktose, können auf diese Weise ineinander übergeführt werden.[3]) Schon etwas stärkeres Alkali aber zerstört, zumal beim Erwärmen, das Zuckermolekül, wobei einmal Milchsäure entsteht und dann gelb und braun gefärbte Produkte, die man als Karamel bezeichnet. Die Gelbfärbung von Glukose beim Erwärmen mit Alkalilauge ist die sogenannte Mooresche Probe. Beim Erhitzen mit Säuren entsteht Lävulinsäure ($CH_3CO(CH_2)_2COOH$), bei stärkerem Erhitzen bilden sich dann dunkle, braune oder schwarze, sehr kohlenstoffreiche Säuren, die sogenannten Humine oder Melanine. — Konzentrierte Schwefelsäure wandelt die Hexosen und überhaupt alle Kohlehydrate in Furfurol um. Darauf beruht die Reaktion nach Molisch, eine Rotfärbung

---

[1]) Im Einverständnis mit Sahli (Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 36) kann ich die Bestimmung des Zuckers nach Pavy nur dringend als die bei weitem brauchbarste Methode empfehlen. — [2]) l. c. Bd. **23**. — [3]) C. A. Lobry de Bruyn und W. Alberda van Ekenstein, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **28**, 3078 (1895).

beim Zusammenbringen von Kohlehydraten mit α-Naphthol und konzentrierter Schwefelsäure.

3. Sind die Zucker Alkohole. Sie können daher

a) Amine bilden, in denen 1 Hydroxyl durch NH_2 ersetzt ist. Dahin gehört das Glukosamin, $C_6H_{11}O_5(NH_2)$, ein Derivat der Glukose, bei dem das 2. Kohlenstoffatom die NH_2-Gruppe trägt; es ist Spaltungsprodukt der Mucine und einiger anderer Eiweißkörper und bildet den Hauptbestandteil des Chitins.[1]) — Das entsprechende Derivat der Galaktose, das Galaktosamin ersetzt das Glukosamin in dem Mucin der Froscheier.[2])

b) Durch Oxydation des endständigen Hydroxyls können aus den Zuckern Aldehydsäuren, $COH(CHOH)_4COOH$, hervorgehen, von denen zu der Glukose die Glukuronsäure gehört, ein Stoffwechselprodukt des Säugetierkörpers.

c) Als Alkohole können die Zucker mit anderen Alkoholen Äther bilden. Die Äther der Zucker heißen Glukoside. Solche Glukoside mit Methylalkohol sind die Methylglukoside, von denen ich in der vorigen Vorlesung sprach (S. 102). Glukoside mit Alkoholen der aromatischen Reihe kommen im Pflanzenreich vor und einige von ihnen spielen pharmakologisch eine Rolle. Am wichtigsten aber sind die Glukoside oder Äther der Zucker mit anderen Zuckern, weil hierzu ein Teil der Polysaccharide gehört.

Alle die bisher aufgeführten Zucker sind Monosaccharide. Ihnen gegenüber werden die meisten der natürlich vorkommenden Kohlehydrate als Polysaccharide bezeichnet, weil sie durch Spaltung mit verdünnten Säuren oder mit Fermenten in zwei oder mehrere Moleküle der Hexosen, der einfachen Zucker, zerlegt werden können. Die höheren Zucker sind bisher mit Ausnahme der Isomaltose nicht synthetisch dargestellt, doch ist die Konstitution der Doppelzucker oder Disaccharide einigermaßen sicher, die der höheren Zucker dagegen, die aus mehr als 2 Molekülen der einfachen Zucker bestehen, der eigentlichen Polysaccharide, ist nur sehr zum Teil erst aufgeklärt.

Die Verbindung der Monosaccharide zu höheren Zuckern geschieht unter Wasseraustritt. Sie kann entweder als Äther erfolgen, wobei ein Alkoholhydroxyl des einen Zuckers mit der Aldehydgruppe des anderen Zuckers zusammentritt, so daß die eine Aldehydgruppe frei bleibt — Aldehydzucker. Oder es können die beiden Zucker mit ihrer Aldehyd- bzw. Ketongruppe miteinander verbunden sein, so daß das Polysaccharid keine dieser Gruppen mehr enthält — Anhydridzucker. Die Aldehyd-

---

[1]) G. Ledderhose, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **2**, 213 (1878); Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol., **42**, 468 (1901). — [2]) F. N. Schulz u. F. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **29**, 373 (1900); **32**, 428 (1901).

zucker reduzieren daher und geben Verbindungen mit Phenylhydrazin, die Anhydridzucker nicht. Anhydridzucker sind der Rohrzucker, die Trehalose, die Raffinose und die höheren Polysaccharide, Aldehydzucker die anderen Disaccharide und die Dextrine.

Genauer bekannt sind die Doppelzucker Rohrzucker, Milchzucker, Maltose, Isomaltose, Trehalose und Melibiose, wozu noch einige weniger genau erforschte im Pflanzenreiche treten. Dazu kommen 2 Trisaccharide, die Raffinose, die aus je 1 Molekül Glukose, Galaktose und Fruktose besteht, und die Melicitose (aus 3 Molekülen Glukose). Von kolloidalen Polysacchariden sind eine größere Zahl bekannt, von denen es aber sehr ungewiß ist, wie weit sie chemische Individuen sind, und die daher nur als Gruppen bezeichnet werden können.

Von physiologischer Bedeutung sind die 4 Doppelzucker Rohrzucker, Milchzucker, Maltose, Isomaltose.

1. Maltose, $C_{12}H_{22}O_{11}$, hartes, weißes Kristallpulver. Sie besteht aus 2 Molekülen Glukose, in die sie durch Erhitzen mit Säuren oder überhitztem Wasserdampf glatt zerfällt, ebenso durch das Ferment Maltase. Die Maltose ist Durchgangsprodukt bei der Aufspaltung der Stärke, des Glykogens und der Dextrine in Traubenzucker; sie tritt daher überall auf, wo Stärke oder Glykogen verzuckert werden, in Pflanzen sowohl wie im Darmkanal und vielleicht auch in den Geweben der Tiere.

2. Isomaltose, der Maltose in ihren Eigenschaften ähnlich. Sie ist noch nicht rein dargestellt, aber von besonderem Interesse, weil sie bisher der einzige synthetisch gewonnene Doppelzucker ist. Denn sie entsteht neben dextrinähnlichen Substanzen bei der Behandlung von Glukose mit starker Salzsäure, und sie entsteht nach Hill[1]) und Emmerling[2]) außerdem, wenn man Glukose mit Maltose in Berührung bringt, also eine der wenigen Synthesen durch Fermente (vgl. Vorlesung 8). Die Isomaltose bildet sich neben Maltose bei der Spaltung der Stärke.[3])

3. Laktose oder Milchzucker. Große, harte, rhombische Prismen, die sich in Wasser schwerer lösen als die anderen Zucker, auch nur wenig süß schmecken. Sie besteht aus 1 Molekül Glukose und 1 Molekül Galaktose und ist wahrscheinlich der dem β-Methylgalaktosid entsprechende Äther der Glukose. Der Milchzucker kommt nur in der Milch der Säugetiere vor.

4. Rohrzucker oder Saccharose. Große Prismen, die sich äußerst leicht — 3 Teile Zucker in 1 Teil — in Wasser lösen und sehr süß sind.

---

[1]) A. Croft Hill, Transact. of the chem. Soc., **73**, 634 (Ref. Zentralbl. f. Physiol., **12**, 57 [1898]); Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 1380 (1901). — [2]) O. Emmerling, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 600 u. 2206 (1901). — [3]) J. C. Lintner u. G. Düll, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **26**, 2533 (1893); E. Külz u. J. Vogel, Zeitschr. f. Biol., **31**, 108 (1895).

Durch Kochen mit Säuren zerfällt Rohrzucker schnell und vollständig in 1 Molekül Glukose und 1 Molekül Fruktose. Da Rohrzucker rechts dreht, und da die Fruktose stärker links dreht als die Glukose rechts, so ändert sich bei der Spaltung des Rohrzuckers die Drehung, und daher stammt der Name „Inversion" für die Spaltung der Doppelzucker überhaupt, und der Name Invertin für das Rohrzucker spaltende Ferment, die „Saccharase". Rohrzucker ist ein Anhydridzucker, also kein Aldehyd oder Keton; er reduziert Kupferoxyd nicht, und das Auftreten der Reduktion ist daher ein äußerst bequemes Kennzeichen für die erfolgte Spaltung des Rohrzuckers. Auch gibt er keine Verbindung mit Phenylhydrazin und wird durch Alkali nur bei starker Konzentration zerstört. Der Rohrzucker kommt im Zuckerrohr, in der Runkelrübe und anderen Pflanzen vor und bildet einen menschlichen Nahrungsstoff von größter und immer steigender Bedeutung.

Zwischen Di- und Polysacchariden stehen die Dextrine. Sie sind Umwandlungsprodukte der Stärke und werden dort besprochen.

Die nun folgenden Polysaccharide sind sehr hochmolekulare Körper von der Zusammensetzung $C_6H_{10}O_5$ und von den Eigenschaften der Kolloide, d. h. sie sind entweder ganz unlöslich, oder sie bilden eine trübe Lösung, die keine Gefrierpunktserniedrigung und keine Siedepunktserhöhung hat, und somit jedenfalls keine eigentliche Lösung ist. Die kolloidalen Polysaccharide bilden den größten Teil der organischen Substanz auf Erden.

5. Stärke oder Amylum. In den Pflanzen kommt die Stärke in Form von weißen Körnchen vor, die einen sehr charakteristischen geschichteten Bau aus konzentrischen Ringen haben. Zwischen den aus Stärke bestehenden Schichten liegen dünne Schichten von Zellulose. In kaltem Wasser ist Stärke, auch nach Zerreiben der Körner, nicht löslich, mit heißem Wasser bildet sie Kleister. Stärke reduziert Metalloxyde nicht und wird von Alkali nicht angegriffen oder gelb gefärbt. Sie gibt mit Jodjodkalium bei saurer Reaktion eine schöne Blaufärbung, die auf der Bildung einer lockeren Jodstärkeverbindung zu beruhen scheint.

Durch Kochen mit Säuren wird Stärke in Glukose zerlegt; diese Zerlegung geschieht aber nicht auf einmal, sondern es treten dabei eine Anzahl von Zwischenprodukten auf, die sogenannten Dextrine, und die Doppelzucker Isomaltose und Maltose. Die Dextrine sind noch ziemlich hochmolekulare Körper, die sich von der Stärke zunehmend entfernen. Die Individualität der einzelnen beschriebenen Körper ist noch recht fraglich. Man unterscheidet gewöhnlich[1]):

---

[1]) F. Musculus u. D. Gruber, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **2**, 177 (1878); F. Musculus u. J. v. Mering, ibid., **2**, 401 (1878); J. C. Lintner u. G. Düll, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **26**, 2533 (1893).

	Jodjodkalium	Reduktion	Geschmack
Stärke	blau	nicht	nicht
Amylodextrin (lösliche Stärke) .	blau	nicht	nicht
Erythrodextrin	rot	kaum	nicht
Achroodextrin	farblos	stark	schwach süß
Isomaltose	„	stark	stark süß
Maltose	„	„	„
Glukose	„	„	„

Auch die Art und Weise des Zerfalles der Stärke ist noch unsicher, da die aufgeführten Körper zwar offenbar der Reihe nach auseinander entstehen, aber trotzdem schon von Anfang an alle gleichzeitig vorhanden sind. Auch das Verhältnis der beiden Doppelzucker zueinander ist ungewiß; bei kurzer und schwacher Einwirkung von Säuren und Fermenten entsteht überwiegend Isomaltose, bei energischer Spaltung dagegen hauptsächlich Maltose.[1])

Durch Behandlung von Glukose mit Säuren entstehen Produkte, die mit Dextrin Ähnlichkeit haben, daneben Isomaltose, dagegen keine Maltose.

Die Stärke kommt in allen grünen Pflanzenteilen bei Belichtung vor und ist um die Embryonen der Pflanzen als Reservestoff oft in Mengen angehäuft. Sie bildet daher in Form der Getreidekörner etc. eines der wichtigsten Nahrungsmittel.

6. Glykogen oder tierische Stärke. Das Glykogen ist im Jahre 1857 von Cl. Bernard entdeckt worden; es kommt bei gut gefütterten Tieren in großen Mengen in der Leber, reichlich in den Muskeln, in größeren oder kleineren Mengen in allen Geweben vor, und gehört zum regelmäßigen Bestand jeder tierischen Zelle. Im Protoplasma liegt es in Einschlüssen, die sich mikrochemisch durch ihre Farbenreaktion mit Jod kenntlich machen. Im reinen Zustande ist das Glykogen ein weißes, staubendes Pulver, das sich in Wasser reichlich, aber nicht klar löst, sondern eine opalisierende Lösung bildet, die rechtsdrehend ist. Sie löst Kupferoxyd auf, reduziert es aber nicht. Mit Jodjodkalium bildet Glykogen eine weinrote Färbung. Durch Kochen mit Säuren oder durch Fermente wird es, genau wie die Stärke, auf dem Wege über Dextrine zu Isomaltose, zu Maltose und schließlich zu Glukose.[2]) Durch Alkali, selbst durch Kalilauge von 36%, wird es auch

---

[1]) J. C. Lintner u. G. Düll, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **26**, 2533 (1893); E. Külz u. J. Vogel, Zeitschr. f. Biologie, **31**, 108 (1895). — [2]) E. Külz u. J. Vogel, Zeitschr. f. Biologie, **31**, 108 (1895).

bei stundenlangem Kochen nicht angegriffen[1]), und diese seine Resistenz ist seit Brücke und Külz meist zur Isolierung und Darstellung des Glykogens aus den Organen benutzt[1, 2]) worden. Doch sind auch andere Prinzipien in Verwendung[3]), worauf ich hier nicht eingehen kann.

7. Zellulose. Sie bildet in verschiedener Dicke und Festigkeit die harten Wände der Pflanzenzellen, die festen Bestandteile der Pflanzen, das Holz usw. Als Holz ist Zellulose wohl der verbreitetste organische Körper überhaupt, aber auch in den Stengeln und Blättern und selbst in den Samenkörnern ist noch so viel Zellulose enthalten, daß sie von den Pflanzenfressern in Masse und auch vom Menschen noch reichlich verzehrt wird. Vom physiologischen Standpunkt ist es nun von größter Wichtigkeit, daß die höheren Tiere kein Zellulose lösendes und spaltendes Ferment besitzen. Ich habe Ihnen schon in der 3. Vorlesung auseinandergesetzt, daß die Zellulose nahezu der einzige feste Körper in der Nahrung ist, und daß sie gerade durch diese ihre Unverwertbarkeit Bedeutung für die Darmbewegungen erlangt. Aufgelöst kann die Zellulose außer von manchen Wirbellosen nur von Bakterien werden, und das geschieht mit der dünnen Zellulose der Körner, Blätter und Gräser zum Teil im Darmkanal der Pflanzenfresser, mit dem Holz, wenn es im Freien verwest. Bei der Spaltung der verschiedenen Zellulosen entstehen über verschiedene Zwischenstufen Pentosen und Hexosen, die bakterielle Tätigkeit führt zu denselben Produkten, die auch aus Stärke und Zucker entstehen und von denen ich noch zu reden haben werde.

Andere pflanzliche Polysaccharide sind die verschiedenen Gummiarten, die durch Säuren auch zu Hexosen und Pentosen werden.

Meine Herren! Die einfachen Zuckerarten sind uns also chemisch bekannt und sind synthetisch dargestellt worden, und Sie werden bald hören, daß auch die Fette und die einfachsten Eiweißkörper von dem Chemiker im Laboratorium aus beliebigem organischen Material, aus den Elementen aufgebaut werden können. Damit wäre also das Problem, das sich die Chemie und die Physiologie vergangener Zeiten gestellt hatte, gelöst; aber seine Lösung hat auch gezeigt, daß es nur einen Erkenntniswert hat und nicht, wie sich das frühere Forscher gedacht hatten, einen praktischen Nutzen. Andere organische Körper, als die jetzt Nahrungsstoffe sind, kann das Protoplasma nicht verwerten, weil ihm die verbrennenden Fermente fehlen, und weil es unmöglich ist, den Körper zur Produktion fremder Fermente zu veranlassen.[4]) Um die Zuckerarten oder

---

[1]) E. Pflüger, Pflügers Archiv, **96** (1903). — [2]) E. Külz u. J. Vogel, Zeitschr. f. Biol., **31**, 108 (1895). — [3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **36**, 257 (1903). — [4]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **47**, 279 (1905).

irgendwelche andere Nahrungsstoffe aufzubauen, bedürfte man vor allem eines kohlenstoffhaltigen Materials; solches Material ist auf der Erde außer in Form der Pflanzen und Tiere nur vorhanden als Kohle, also als Reste vorweltlicher Pflanzen, und als Kohlensäure der Luft. Die Kohlensäure stammt aus Verbrennungen und aus der Atmung der Tiere. Sie wird bekanntlich in genau demselben Maße, in dem sie entsteht, wieder zu organischer Substanz, indem sie von dem Chlorophyllapparat der grünen Pflanzen in Traubenzucker bzw. in Stärke umgewandelt wird. Die Energie zu diesem Prozeß liefert das Sonnenlicht; es ist ausgeschlossen, die Kohlensäure einfacher und billiger in verbrennbare Körper zu verwandeln als auf diesem Wege. Es bliebe also die Möglichkeit, die in der Erde liegende Kohle oder das Holz der Wälder chemisch in Nahrungsstoffe zu verwandeln. Das Holz reicht in keiner Weise aus — in Deutschland werden im Jahre 11·5 Mill. Tonnen Kohlenstoff in Holz gewonnen gegen 14·2 Mill. Tonnen Kohlenstoff allein in Getreide, Kartoffeln und Zucker.[1]) Die Kohle ist zwar viel billiger als die entsprechende Kohlenstoffmenge in den billigsten pflanzlichen Nahrungsmitteln, auch übertrifft die im Jahre geförderte Menge die an Nahrungsmaterialien um das 3—4fache, aber um den Kohlenstoff der Kohle in Zucker, in Glyzerin oder Aminosäuren zu verwandeln, dazu gehört eine unendliche chemische Arbeit. Heute würde ein Gramm dieser Nahrungsstoffe, synthetisch dargestellt, mehrere tausendmal so viel kosten als landwirtschaftlich gewonnen. Einzelne Körper kann es wohl einmal zweckmäßig sein, auf chemischem Wege darzustellen. Für die Energie liefernden Nahrungsstoffe wird in absehbarer Zeit der bisherige Weg unersetzbar sein, die Erzeugung durch lebende Wesen.

---

[1]) In dem Statist. Jahrbuch für das Deutsche Reich, Bd. 26, 1905, S. 24—26 findet sich der geschätzte Ernteertrag für Holz in Festmetern, für die Nahrungsmittel in Tonnen Den Kohlenstoffgehalt des Holzes habe ich berechnet nach J. Wiesner, Rohstoffe des Pflanzenreichs, 2. Bd., S. 38 und 872 (1903), den Kohlenstoffgehalt der Nahrungsmittel nach König:

Holzertrag in Festmetern	48·34 Mill.		=	11·5	Mill.	Tonnen	C
Ernteertrag von Roggen	10·1 „	Tonnen	=	3·9	„	„	„
„ „ Weizen und Spelz	4·25 „	„	=	1·7	„	„	„
„ „ Gerste	2·9 „	„	=	1·1	„	„	„
„ „ Hafer	6·9 „	„	=	2·8	„	„	„
„ „ Kartoffeln	36·3 „	„	=	3·9	„	„	„
„ „ Zucker	1·9 „	„	=	0·8	„	„	„

10. Vorlesung.
Die Physiologie der Kohlehydrate.

Die Kohlehydratfermente.

Meine Herren! Ich habe in Vorlesung 8 die Fermente in zwei Klassen geteilt, in hydrolysierende und in oxydierende; ich habe dort von den verschiedenen Eigenschaften dieser Fermentarten, ihrer größeren oder geringeren Zerstörbarkeit, ihrem Vorkommen usw. gesprochen. Durch die hydrolysierenden Fermente werden die Polysaccharide, die Doppelzucker und die Glukoside in einfache Zucker zerlegt. Diese hydrolysierenden Fermente hat vor allem Emil Fischer untersucht und an ihnen die allgemeinen Eigenschaften der Fermente, ihre eigentümliche Spezifizität nach Struktur und nach Konfiguration hauptsächlich beobachtet. Wieweit diese Spezifizität geht, das ist allerdings noch nicht sicher. [1]) Daß jedes Polysaccharid sein eigenes hydrolytisches Ferment besitzt, ist sehr unwahrscheinlich, vermutlich spaltet ein Ferment mehrere an der betreffenden Stelle und im Gesamtaufbau gleich oder ähnlich gebaute Körper. Mit Sicherheit scheiden lassen sich bisher die Fermente, die ich schon in Vorlesung 8 aufgeführt habe: Invertin, Maltase, Emulsin oder Laktase, Amygdalase, Trehalase, Diastase oder Ptyalin, und Cytase. — Voneinander zu trennen sind, wie man seit Musculus, Gruber und v. Mering [2]) weiß, die früher als eines zusammengefaßten Fermente Diastase und Maltase, von denen die Diastase die Stärke auf dem Wege über die Dextrine und die Isomaltose in Maltose verwandelt, aus dieser aber keine Glukose bildet. In den Pflanzen und den Geweben der Tiere kommen sie gemeinsam vor und durch ihre vereinigte Tätigkeit werden die Stärke und das Glykogen zu Glukose. Im

---

[1]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem., **26**, 60 (1898). — [2]) F. Musculus und D. Gruber, Zeitschr. f. physiol. Chem., **2**, 177 (1878); F. Musculus und J. v. Mering, ibid., **2**, 403 (1878); C. Hamburger, Pflügers Archiv, **60**, 543 (1895).

Verdauungskanal aber sind sie getrennt, was freilich nicht immer leicht zu beweisen ist. Denn im Stoffwechsel aller Zellen muß Glykogen gespalten werden, das ja auf dieselben Fermente eingestellt ist wie die Stärke. Daher finden sich Diastase und Maltase eigentlich überall im Tierkörper, und bei lange dauernden Versuchen findet man deshalb stets Glukose unter den Verdauungsprodukten der Stärke[1]) und findet stets Stärkeverzuckerung neben der Spaltung der Maltose. Durch kurzdauernde Versuche konnten Musculus, Gruber und v. Mering und Hamburger die beiden Fermente aber gut trennen.

Die Existenz weiterer Fermente speziell für die Raffinose und für die vielen Glukoside ist möglich, aber noch unsicher. Auch im Verdauungskanal der pflanzenfressenden Säugetiere kommen noch andere Fermente vor[2]), von Bedeutung sind für uns nur das Ptyalin des Speichels und des Pankreassaftes, die Maltase, die Laktase und das Invertin des Dünndarmes, das Ptyalin und die Maltase der Leber und anderer Gewebe.

Die Verdauung der Kohlehydrate.

Bei den große Stücke verschlingenden Fleischfressern kommt die Nahrung oft nur recht oberflächlich mit dem Speichel in Berührung. Der Mensch kaut dagegen seine Nahrung ganz anders durch, und zumal Brot, Kartoffeln und die anderen stärkehaltigen, trockenen Nahrungsmittel werden gründlich mit Speichel durchtränkt. Das Ptyalin ist ein sehr rasch wirkendes Ferment und so konnte Burger[3]) schon während des Kauens das Auftreten reduzierender Produkte beobachten. Viel wichtiger ist die Stärkeverdauung im Magen durch das Ptyalin des Speichels. Die Salzsäure des Magensaftes verhindert zwar schon in geringer Konzentration die Wirkung des Ptyalins[4]) und zerstört bei größerer Stärke das Ferment[5]); erinnern Sie sich aber, meine Herren, an den Mechanismus der Magenverdauung (Vorlesung 2). Nur die ersten Bissen kommen gleich mit der Schleimhaut in Berührung, alles später Verschluckte legt sich auf die ersten Portionen darauf oder schiebt sich in sie hinein und es bildet sich im Fundus ein kaum bewegter Klumpen, der nur vom Rande her durch den Magensaft aufgelöst wird. Im Innern herrscht die neutrale oder ganz schwach alkalische Reaktion des Speichels, die für das Ptyalin das Optimum seiner Wirksamkeit bildet. Und wenn die Nahrung am Rande des Fundus und

---

[1]) E. Külz und J. Vogel, Zeitschr. f. Biol., **31**, 108 (1895). — [2]) E. Fischer und W. Niebel, Preuß. Akad. d. Wissensch., Gesamtsitzung am 30. Januar 1896; W. Pautz und J. Vogel, Zeitschr. f. Biol., **32**, 304 (1895). — [3]) F. Burger, Münchener med. Wochenschrift, 1896, S. 220. — [4]) J. Cohnheim, Virchows Archiv, **28**, 241 (1863); J. N. Langley, Journ. of Physiol., **3**, 246 (1882). — [5]) E. Biernacki, Zeitschr. f. Biol., **28**, 49 (1891).

im Antrum pylori mit dem Magensaft in Berührung kommt, so vermag die Salzsäure des Magensaftes allein, auch ohne Fermente, die im Magen felhen[1], Stärke und Rohrzucker zu spalten.[1] So ist denn durch Ellenberger[2] und seine Mitarbeiter beim Schwein, durch Joh. Müller[3], Burger[4], Dauber[5] und Hensay[6] beim Menschen festgestellt worden, daß die im Munde eingeleitete Amylolyse im Magen energisch fortgeführt, und der größte Teil der Stärke im Magen gelöst und mehr oder weniger weit gespalten wird.[7] Freilich wurde in der Regel nur das Verschwinden der Stärkereaktionen, das Auftreten der Reduktion und die Löslichkeit geprüft; ob die Stärke überwiegend als Dextrin den Magen verläßt, oder als Maltose, und inwieweit der Rohrzucker gespalten wird, das wissen wir nicht. Ungelöste Stärke scheint, außer bei unaufgeschlossener Pflanzennahrung, den Pylorus recht wenig zu passieren.[8] Milchzucker wird dagegen offenbar im Magen gar nicht gespalten.[9] — Die Resorption von Glukose im Magen ist möglich[10], aber schwerlich sehr stark, die Resorption aller Kohlehydrate erfolgt im wesentlichen im Dünndarm.

Im Dünndarm trifft der Speisebrei auf das Ptyalin des Pankreassaftes, das sich in seinen Eigenschaften von dem des Speichels nicht unterscheidet. Der Pankreassaft enthält immer fertiges Ptyalin, doch kann der relative Gehalt[11] und die absolute Menge[12] des Ptyalins nach dem Stärkegehalt der Nahrung anscheinend variieren. Der Speisebrei trifft fernerhin auf die Fermente des Dünndarms, Maltase, Laktase, Invertin. Ob diese Doppelzucker spaltenden Fermente vollständig sezerniert werden, das wissen wir nicht; es spricht im Gegenteil manches dafür, daß ihre Wirkung zum großen Teile erst beim Passieren des resorbierten Zuckers durch die Darmwand erfolgt[13]; auch läßt sich aus dem Befund im Darm ja direkt nicht schließen, in welcher Form die Kohlehydrate resorbiert werden. Im Darminhalt[14] findet man nebeneinander die ungespaltenen Zucker und die aus ihnen entstandenen Monosaccharide, bei Fütterung mit Stärke immer noch un-

---

[1]) G. Lusk, Amer. Journ. of Physiol., **10**, XX (1904); J. H. Widdicombe, Journ. of Physiol., 28, 175 (1902). — [2]) Ellenberger und Hofmeister, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1889, S. 137; F. Bengen und G. Haane, Pflügers Archiv, **106**, 287 (1905). — [3]) Joh. Müller, Kongreß f. innere Med., 1901, S. 321. — [4]) F. Burger, Münchener med. Wochenschr., 1896, S. 220. — [5]) H. Dauber, Dissert., Würzburg 1902 (Malys Jahresbericht, **32**, 397). — [6]) Hensay, Münchener med. Wochenschr., 1902, 1208. — [7]) J. Seegen, Pflügers Archiv, **40**, 38 (1887). — [8]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581. — [9]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **38**, 16 (1899). — [10]) J. v. Mering, Klinisches Jahrbuch, **7**, 341 (1900). — [11]) A. Walther, Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg, **7** (1898). — [12]) B. Heile, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., **14**, 474 (1905). — [13]) F. Röhmann, 5. Internat. physiol. Kongreß zu Turin, 1901; O. Cohnheim, Zeitschrift f. physiol. Chem., **33**, 9 (1901). — [14]) C. Voit, Zeitschr. f. Biol., **28**, 245 (1891); J. Seegen, Pflügers Archiv, **40**, 38 (1887); W. Reid, Journ. of Physiol., **26**, 427 (1901).

veränderte Stärke[1, 2]), daneben ihre sämtlichen Abbauprodukte, die verschiedenen Dextrine, Maltose und Traubenzucker, diese aber nie in bedeutender Menge.[1]) Nach Ellenberger und Hofmeister[3]) steigt auch bei reichlicher Stärkenahrung der Gehalt des Dünndarminhaltes an reduzierender Substanz auf höchstens 1% und bleibt oft darunter, Stärke und Zellulose können sich bei Pflanzennahrung etwas mehr anhäufen.[2]) Doch kann ich überhaupt die Untersuchung des Darminhaltes nicht als entscheidend dafür ansehen, in welcher Form die Nahrungsstoffe resorbiert werden. Erinnern Sie sich, meine Herren, an Toblers Versuche über die Zusammensetzung des aus dem Magen sich entleerenden Speisebreies[4]): das Eiweiß war zum größten Teile soweit abgebaut, wie es durch Pepsin überhaupt möglich ist, während gleichzeitig im Magen überwiegend unverdautes Eiweiß neben viel Albumosen und nur Spuren von Pepton sich fand. Bei der außerordentlich feinen Regulation der Zu- und Abfuhr im Darm[5]) finden wir eben immer nur kleine Mengen von Durchgangsprodukten, aus denen es unzulässig ist, auf die Beschaffenheit des Resorbierten zu schließen. Um so erfreulicher ist es, daß auf ganz anderem Wege der sichere Beweis erbracht werden kann, daß die Doppelzucker im Darm vor ihrem Eintritt in den Blutstrom vollständig gespalten werden.

Das Protoplasma kann die Zucker, seine hauptsächlichste Energiequelle, nur in Form der einfachen Zucker verbrennen. Für die Pflanzen ergibt sich das aus den Angaben von Pfeffer[6]) und von E. Schulze[7]), für die Hefezellen hat E. Fischer[8]) den Parallelismus zwischen Vergärbarkeit und Vorhandensein der spaltenden Fermente gezeigt: Wurde ein Di- oder Polysaccharid durch eine Hefeart vergoren, so enthielt sie auch das betreffende Ferment, das den Zucker in seine Bestandteile zerlegte; fehlte das Ferment, so konnte der Zucker auch nicht vergoren werden. Bei Mensch und Säugetier haben C. v. Voit[9]), Fr. Voit[10]) und Weinland[11]) gezeigt, daß Rohrzucker und Milchzucker einfach als Fremdkörper mit dem Harn ausgeschieden werden, wenn man sie dem Körper mit Umgehung des Darmkanals einführt. Vom Darm aus aufgenommen wird Rohrzucker dagegen in größten Mengen verbrannt oder sonst verwertet[9, 10, 12]), und Milchzucker

---

[1]) Ad. Schmidt, Arch. f. Verdauungskrankheiten, **4**, 137 (1898). — [2]) A. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **28**, 311 (1891). — [3]) Ellenberger und Hofmeister, Pflügers Archiv, **41**, 484 (1887); F. Bengen und G. Haane, Pflügers Archiv, **106**, 287 (1905). — [4]) Vorlesung 2. — [5]) Vorlesung 7. — [6]) W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, Bd. 1 (1897). — [7]) E. Schulze (und S. Frankfurt), Zeitschr. f. physiol. Chemie, **20**, 511 (1895); **27**, 267 (1899). — [8]) E. Fischer, Zeitschrift f. physiol. Chemie, **26**, 60 u. 88 (1898); Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **27** u. **28** (1894 u. 1895). — [9]) C. Voit (mit Otto, Abbott, Lusk, Fr. Voit), Zeitschr. f. Biol., **28**, 245 (1891). — [10]) Fr. Voit, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **58**, 523 (1897). — [11]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **38**, 16 (1899); **47**, 279 (1905). — [12]) K. Miura, Zeitschr. f. Biol., **32**, 281 (1895); Worm Müller, Pflügers Archiv, **34**, 576 (1884).

verhält sich genau so, wenn die Darmschleimhaut ihn spalten kann. Ja, beim Milchzucker konnte Weinland die Bedeutung der Inversion durch die Darmwand noch deutlicher machen: die Darmschleimhaut enthält nur dann Laktase, wenn das Individuum an Milchzuckergenuß gewöhnt ist, also bei jungen, saugenden, oder bei später mit Milchzucker gefütterten Säugetieren. Laktasefreie Tiere nun resorbierten den Milchzucker gar nicht, er wirkte als Abführmittel.

Für die Maltose und die Stärke läßt sich der Beweis nicht mit der vollen Sicherheit führen, weil Maltase und Diastase auch außerhalb des Dünndarms im Tierkörper vorkommen, und Stärke und Maltose daher auch bei subkutaner Einführung verbrannt werden; doch zeigen die Beobachtungen von Reid[1]) über Resorption von Maltoselösungen in isolierten Darmschlingen, daß wahrscheinlich alle, sicher der größte Teil der Maltose vor seiner Resorption zu Traubenzucker wird. Stärke als solche kann schon wegen ihrer Unlöslichkeit nicht resorbiert werden, über Dextrinresorption ist nichts bekannt, und sie ist äußerst unwahrscheinlich.

Meine Herren! Wir können also bei den Kohlehydraten die außerordentliche Feinheit bewundern, mit der die Verdauungsorgane arbeiten. Nur die Monosaccharide sind direkt resorbierbar, und von ihnen werden die natürlich vorkommenden am schnellsten aufgesaugt.[2]) Gibt man sie in großer Menge, so kann es zu einer Überschwemmung des Körpers mit ihnen und zur Ausscheidung durch die Nieren kommen; gesunde Menschen scheiden schon etwas Zucker im Harn aus, wenn sie nüchtern 50—150 *g* Glukose auf einmal nehmen.[3]) Rohrzucker wird schon allmählicher resorbiert und erscheint erst bei Genuß von 250 *g* auf einmal im Harn. Bei der unlöslichen Stärke ist Resorption und Nachschub so fein geregelt, daß auch durch die größten Mengen sich keine Überschwemmung des Organismus erzielen läßt. Schließlich aber müssen alle verdaulichen Kohlehydrate unserer Nahrung zu den Monosacchariden Glukose, Fruktose und Galaktose werden. Nur sie sind die wirklichen Nahrungsstoffe des Körpers, und mit ihren Schicksalen wollen wir uns weiterhin beschäftigen.

Der Stoffwechsel der Kohlehydrate.

Da sehen wir denn durch die ganze Reihe der Lebewesen die größte Übereinstimmung. Zwar werden von den Schimmelpilzen, wie Pfeffer[4]) gezeigt hat, die allerverschiedensten Körper verwertet, aber die Hexosen

---

[1]) W. Reid, Journ. of Physiol., **26**, 427 (1901). — [2]) J. Nagano, Pflügers Archiv, **90**, 389 (1902). — [3]) Worm Müller, Pflügers Archiv, **34**, 576 (1884); van Oordt, Münchener med. Wochenschr., 1898, Nr. 1. — [4]) W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, Bd. 1, S. 367 ff.

und ihre Abkömmlinge sind auch für diese anspruchslosesten der organisierten Wesen das weitaus beste Nahrungsmittel[1, 2]), und schon die Hefen vermögen nur mit Zucker zu gedeihen.[3]) Erhalten sie andere Nahrung, so wachsen sie gar nicht oder werden mit Leichtigkeit von Spaltpilzen überwuchert.[3]) Doch nicht einmal alle Zuckerarten werden von der Hefe vergoren und als Energiequelle für ihren Betriebs- und Baustoffwechsel benutzt, sondern nur Zucker mit 3, mit 6 und mit 9 Kohlenstoffatomen[4]) und von den Hexosen gären wieder nur die 4 sterisch nahe verwandten, d-Glukose, d-Mannose, d-Fruktose und d-Galaktose. Der Traubenzucker und sein Derivat, die Stärke, wird von dem Chlorophyllapparat der grünen Pflanzen aus der Luftkohlensäure gebildet und ist daher hauptsächlichste Energiequelle der Pflanzen. Der Traubenzucker hat sich bei den ganz wenigen Wirbellosen, die untersucht wurden, als Nahrungsmittel erwiesen[5]), und für die Säugetiere hat sich herausgestellt, daß dieselben 4 Hexosen, die von Hefe vergoren werden, die vollkommensten Nahrungsmittel unter allen Zuckerarten sind.[6]) Nur sie werden vollständig verbrannt oder als Glykogen abgelagert (s. unten). Alle anderen Zuckerarten, die man subkutan oder per os einführt, werden entweder vollständig mit dem Harn ausgeschieden, oder es wird ein Teil ausgeschieden, ein anderer Teil verschwindet, führt aber auch bei reichlicher Zufuhr nicht zur Glykogenablagerung, jedenfalls sind also diese anderen Zucker ein viel unvollkommenerer Nährstoff als der Traubenzucker und seine Verwandten. Ja, die Übereinstimmung zwischen den höheren Tieren und der Hefe in der Verwertung der Zuckerarten geht bis in Einzelheiten. Die Xylose hat die gleiche Konfiguration wie der Traubenzucker und enthält nur ein Kohlenstoffatom weniger; sie wird von der Hefe nicht vergoren[7]) und bildet beim Kaninchen kein Glykogen.[8]) Das Amin der Glukose, das Glukosamin, wird wesentlich schlechter verbrannt.[9]) Die Galaktose gehört zu den vier gärfähigen Zuckern, aber die meisten Hefen vergären sie langsamer und unvollkommener als die drei anderen[10]), und beim Säugetier bildet die

---

[1]) W. Pfeffer, l. c. und Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik, **28**, 205 (1895). — [2]) F. Czapek, Hofmeisters Beiträge, **3**, 61 (1903); Biochemie d. Pflanzen, Bd. 1, S. 243 (1905). — [3]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **48**, 260, **49**, 355 (1905). — [4]) E. Fischer, l. c. — [5]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **42**, 55 (1902) (Ascaris); O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 416 (1902) (Octopus). — [6]) C. Voit, Zeitschr. f. Biol., **28**, 245 (1891); M. Cremer, Zeitschr. f. Biol., **31**, 185 (1895); **32**, 49 (1895); **42**, 428 (1901); Ergebnisse der Physiologie, I, Biochemie, 803 (1902); in den letzten Arbeiten, zumal in dem Referat in den Ergebnissen Literaturübersicht; darauf sei hier verwiesen. — [7]) E. Fischer, Zeitschrift f. physiol. Chemie, **26**, 60 (1898). — [8]) J. Frentzel, Pflügers Archiv, **56**, 273 (1894). — [9]) E. Fabian, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **27**, 167 (1899); P. Cathcart, Zeitschrift f. physiol. Chemie, **39**, 423 (1903). — [10]) E. Fischer u. H. Thierfelder, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **27**, 2031 (1894).

Galaktose Glykogen, aber weniger als die Glukose und Fruktose und außer beim jungen Tiere nicht so sicher.[1])

Meine Herren! Sie sehen eine geradezu frappante Übereinstimmung. Das Protoplasma der verschiedensten Tiere und Pflanzen ist chemisch sehr ähnlich gebaut. Wir sehen den Zellkern aus der gleichen Nukleinsäure gebildet in den Hefezellen, in dem Embryo der Gerste, dem Sperma der Fische und den Leukozyten der Thymus; wir sehen das Protoplasma immer aus Eiweißkörpern. Lezithin, Cholesterin und bestimmten Salzen bestehen[2]), wir sehen, daß die gleichen Elemente erforderlich sind zum Wachstum der Pflanzen, die wir in den Muskeln der Säugetiere auffinden, und wir sehen nun auch, daß die allerverschiedensten Organismen ein Oxydationsferment für die gleichen Kohlehydrate besitzen. Denn das bedeutet ja die Tatsache der Verbrennlichkeit dieser Zucker. Daß die Hydrolyse der zusammengesetzten Kohlehydrate in einfache durch Fermente geschieht, das wußte man schon seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts; zumal das diastatische Ferment ist seit lange bekannt. Daß aber auch die Verbrennung des Zuckers, die der Zelle die zu ihrem Betriebe erforderliche Energie liefert, durch Fermente erfolgt, das ist zwar vorher schon von verschiedenen Autoren angenommen worden, bewiesen aber hat es für die Hefe erst E. Buchner[3]), indem er aus zerriebenen Hefezellen einen chemischen Körper extrahierte, der die sonst in der lebenden Zelle vor sich gehende Zerlegung des Traubenzuckers in Alkohol und Kohlensäure in wässeriger Lösung vollführt. Seitdem sind zuckerverbrennende Fermente außer aus der Hefe noch aus anderen Bakterien[4]), aus höheren Pflanzen[5]), aus dem Wurm Askaris[6]) und aus Fliegenmaden[7]) isoliert worden, die den Zucker zum Teil auch zu Kohlensäure und Alkohol[5]), zum Teil aber auch zu Milchsäure[4]) oder zu Kohlensäure und Valeriansäure[6]) oxydieren. Aus Säugetiermuskeln habe ich ein Ferment isoliert[8]), das den Traubenzucker verwandelt und dabei Kohlensäure oder andere Säuren entstehen läßt. In der Säugetierleber hat R. Hirsch[9]) ein glykolytisches Ferment beschrieben. Die vielen anderen Organismen und Gewebe sind nicht untersucht, aber niemand zweifelt daran, daß auch alle anderen Oxydationen im Protoplasma durch Oxydations-

---

[1]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **40**, 374 (1900). — [2]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1891, 181. — [3]) E. Buchner, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **30**, H. 1 (1897); E. Buchner und Mitarbeiter, ibid., von 1897 an. Zusammengefaßt E. und H. Buchner u. M. Hahn, Die Zymasegärung. München u. Berlin 1903. — [4]) R. O. Herzog, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **37**, 381 (1903). — [5]) M. Hahn, Ber. d. Deutschen chem. Gesellschaft, **33**, 3555 (1900). — [6]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biologie, **43** (1902). — [7]) Derselbe, ebenda **48**, 87 (1906); **49**, 422 (1907). — [8]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **39**, 336 (1903); **42** (1904); **47**, 253 (1906). — [9]) R. Hirsch, Hofmeisters Beiträge, **4**, 535 (1903).

fermente geschehen, daß also jeder beobachteten Verbrennung ein entsprechendes Ferment zugrunde liegt. Alle die verschiedenen Lebewesen, die den Traubenzucker und die ihm nahestehenden 3 Zucker allein oder doch vor allen anderen Zuckern und neben wenig anderen chemischen Verbindungen verbrennen, enthalten also Fermente, die ebenso spezifisch nur gerade auf diese Struktur und auf diese Konfiguration eingestellt sind, wie die hydrolytischen Fermente. Ich verweise Sie auf die Formelbilder (auf S. 132) der vier gärfähigen Monosaccharide. Glukose, Mannose und Fruktose unterscheiden sich voneinander nur durch die sterische Anordnung an einem Kohlenstoffatom, die Galaktose noch an einem zweiten, und ich sagte Ihnen eben, daß die Galaktose von den meisten Hefen und vom erwachsenen Säugetier deutlich schlechter verwertet wird, als die drei anderen Zucker. Auf Traubenzucker und auf Fruchtzucker wirkt Zymase gleich gut, die anderen Zucker sind nicht untersucht; doch liegt jedenfalls kein Grund vor, mehrere Enzyme anzunehmen; wahrscheinlich verbrennt ein und dasselbe Ferment die 4 Zucker.

Die Muskeln und die Leber[1]) der Säugetiere und vermutlich auch noch andere Organe enthalten also ein Ferment, das Traubenzucker zu Kohlensäure verbrennt. Aber dieses Ferment ist in den Muskeln nicht oder doch nicht immer in wirksamem Zustande enthalten, sondern bedarf einer Aktivierung durch einen Stoff, der von dem Pankreas erzeugt wird. Aus den Muskeln läßt sich ein glykolytisches Ferment nur manchmal extrahieren, in anderen Fällen enthalten sie nur ein Proferment. Zucker wird dann nur verbrannt, wenn man Pankreasextrakt zu dem Muskelextrakt hinzufügt[2]); vermögen Muskelextrakte bereits ohne Zusatz Zucker zu verbrennen, so wird ihr glykolytisches Vermögen durch Pankreaszusatz gesteigert. Das Pankreas gibt also — durch innere Sekretion — einen Stoff an das Blut ab, ohne den die Muskeln nicht oder doch lange nicht in dem Maße Zucker verbrennen können; exstirpiert man daher das Pankreas, so büßt nach der berühmten Entdeckung von v. Mering und Minkowski[3]) das Tier die Fähigkeit ein, Traubenzucker zu verbrennen, scheidet ihn vielmehr mit dem Harn aus — Pankreasdiabetes.

Ob diese innere Sekretion des Pankreas denselben Zellen zuzuschreiben ist, die das Sekret absondern, oder besonderen, den sogenannten Langerhansschen Inseln, ist ungewiß.[4]) Exstirpiert man bis zu $^4/_5$ des Pankreas,

[1]) C. Hirsch, O. Müller u. F. Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med., **75**, 264 (1903); F. Rolly, ibid., **78**, 250 (1903); **83**, 107 (1905). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **39**, 396 (1903); **42**, 401 (1904); **47**, 253 (1906). — [3]) J. v. Mering u. O. Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **26**, 371 (1890); O. Minkowski, ibid., **31**, 85 (1893); O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **47**, 283 (1906). — [4]) L. E. Opie Diseases of the pankreas. Philadelphia u. London 1903; K. J. Karakascheff, Deutsches Arch. f. klin. Med., **82**, 60 (1904); K. A. Heiberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 293 (1906).

so bleibt die Verbrennung des Traubenzuckers im Organismus unbeeinflußt; exstirpiert man mehr, so vermögen die Tiere — es ist fast ausschließlich an Hunden experimentiert worden — noch einen mehr oder weniger großen Teil des Traubenzuckers zu verbrennen, und nur bei reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten wird Traubenzucker mit dem Harn ausgeschieden. Bei totaler Exstirpation geht auch bei völliger langdauernder Entziehung der Kohlehydrate aus der Nahrung noch reichlich Traubenzucker in den Harn über, der aus verfüttertem oder im Körper zerfallenem Eiweiß stammt (vgl. unten). Verfütterte Kohlehydrate erscheinen unter Umständen — vor allem bei niedriger Außentemperatur [1]) — quantitativ im Harn, unter anderen Bedingungen aber verwertet der Körper einen Teil.[1]) Wie diese Widersprüche zu erklären sind, ist zum Teil noch durchaus fraglich, nur wissen wir auch sonst von den besonders nahen Beziehungen des Traubenzuckers zur Wärmebildung und Wärmeregulation des Warmblüters (s. unten). Bei Nichtsäugetieren, Vögeln und Fröschen [2]), bewirkt Exstirpation des Pankreas zwar auch Zuckerausscheidung, aber die Verbrennung der Kohlehydrate ist lange nicht so hochgradig gestört wie beim Säugetier.

In allen Punkten übereinstimmend mit diesem experimentellen Pankreasdiabetes der Hunde ist der Diabetes mellitus des Menschen. In den leichten Fällen erscheint nur bei mehr oder weniger reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten Traubenzucker im Harn, bei den schweren wird mehr Zucker ausgeschieden, als den Kohlehydraten der Nahrung entspricht; bei den schwersten Fällen enthält der Harn große Massen von Traubenzucker, selbst bei völliger Entziehung der Kohlehydrate; vollständig aufgehoben ist die Verwertung des Traubenzuckers indessen auch hier schwerlich. Die Übereinstimmung des Pankreasdiabetes und des menschlichen Diabetes ist eine so vollkommene, daß man als Ursache des Diabetes eine Störung der inneren Sekretion des Pankreas ansehen muß, wenn auch der exakte Beweis für den Zusammenhang des Diabetes mit Störungen der Pankreasfunktion bisher nicht erbracht ist. [3])

Da die Kohlehydrate beim menschlichen und beim Pankreasdiabetes wie in der Norm verdaut und dem Organismus zugeführt, aber nicht ebenso verbrannt werden, so steigt der Zuckergehalt des Blutes an, und das ist der Grund, weshalb Traubenzucker von den Nieren sezerniert wird.

---

[1]) H. Lüthje, Kongreß f. inn. Med., 1905; Therapie der Gegenwart, Mai 1905; Münchener med. Wochenschr., 1903, Nr. 36; M. Almagia u. G. Embden, Hofmeisters Beiträge, **7**, 298 (1905). — [2]) W. Weintraud, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **34**, 303; G. Aldehoff, Zeitschr. f. Biol., **28**, 293 (1891); E. Pflüger, Pflügers Arch., **118**, 267; **119**, 227 (1907); vgl. auch M. Cremer, Ergebnisse der Physiologie, I, Biochemie, 1902, S. 882. — [3]) Vgl. L. E. Opie und Karakascheff, l. c. auf S. 148. Ferner die Monographien über den Diabetes von Naunyn, v. Noorden, Arthus.

Eine weitere Folge der mangelhaften Verbrennung des Traubenzuckers, der ja an Menge alle Nährstoffe übertrifft, ist eine Unterernährung und Abmagerung, die aber durch Ersatz der Kohlehydrate durch Fett oder Eiweiß ausgeglichen werden kann. Ist aber die Verbrennung des Traubenzuckers sehr hochgradig herabgesetzt, so treten noch andere Folgeerscheinungen auf: Bildung und Ausscheidung von Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Azeton, Übersäuerung des Körpers etc., von denen ich später (Vorlesung 20) noch eingehend zu reden haben werde. Denn der Zusammenhang dieser Störungen mit dem Ausfall der Verbrennung des Traubenzuckers ist eines der interessantesten Probleme des Stoffwechsels, dem Studium des Diabetes verdanken wir einen großen Teil unserer Kenntnis der intermediären Umsetzungen im Körper. Kennen wir doch bei keinem anderen Nahrungsstoff einen Zustand, daß bei erhaltener und normaler Zufuhr und Bildung die Verwertung herabgesetzt oder aufgehoben ist Die Zuckerbildung aus Eiweiß, von der ich gleich zu reden haben werde, ist hauptsächlich durch Untersuchungen an diabetischen Tieren bewiesen worden.

Dasselbe Resultat, Ausscheidung des Traubenzuckers im Harn, statt seiner normalen Verwertung, kommt durch ganz andere Ursachen zustande bei dem Phloridzindiabetes, den v. Mering[1]) entdeckt hat. Gibt man einem Tiere Phloridzin, so scheiden die Nieren abnorm Traubenzucker aus, die Konzentration des Zuckers im Blute sinkt, und es wird Traubenzucker aus dem Körper eliminiert, der sonst im Körper verbrannt, abgelagert oder sonstwie umgewandelt werden würde. Daß der Phloridzindiabetes seine Ursache in den Nieren habe, das hat schon v. Mering angenommen, als er den abnorm niedrigen Zuckergehalt des Blutes sah. Es wird bewiesen durch die Resultate von Zuntz[2]), der bei Einspritzung von Phloridzin in eine Nierenarterie zunächst nur den Harn dieser Niere zuckerhaltig werden sah. Ob freilich nur der im Blute vorhandene Zucker abnorm ausgeschieden wird, oder ob die Niere ihn aus anderen Verbindungen des Blutserums erst frei macht[3]), ist ungewiß, für viele Fragen auch gleichgültig. Endlich gibt es noch andere Formen von Glykosurie, deren Zustandekommen noch unaufgeklärt ist. Traubenzucker wird im Harn ausgeschieden bei vielen Vergiftungen, nach allen möglichen chirurgischen Eingriffen, bei vielen Versuchstieren nach bloßer Fesselung etc., vor allem aber nach der sogenannten Piqûre von Cl. Bernard, einem Stich in eine bestimmte Stelle des Gehirns beim Kaninchen. Wodurch hier die Zucker-

---

[1]) J. v. Mering, Kongreß f. innere Med., **5** u. **6** (1886 und 1887); Zeitschr. f. klin. Med., **14** (1888). — [2]) N. Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1895, 570. — [3]) F. W. Pavy, T. G. Brodie und P. L. Siau, Journ. of Physiol., **29**, 467 (1903).

ausscheidung zustande kommt, ob ebenfalls durch eine Einwirkung auf die Niere[1]) oder auf die Leber, oder wie sonst, ist unklar. Der Gehalt des Blutes an Traubenzucker ist beim Zuckerstich erhöht.

Das Glykogen.

Normalerweise wird also der Traubenzucker in den Zellen und Geweben verbrannt, sobald deren Tätigkeit Energie erfordert. Aber die im Darmkanal entstandenen Monosaccharide brauchen nicht sofort verbrannt zu werden, sondern sie werden häufig erst als Reservematerial abgelagert, um erst bei Bedarf von neuem in den Stoffwechsel gerissen zu werden. Auch hier gestattet uns unsere relativ gute chemische Kenntnis der Kohlehydrate und die relativ bequemen analytischen Methoden, das Verhalten der Kohlehydrate besser zu verfolgen als das der anderen Nahrungsstoffe, und auch hier sehen wir wieder eine große Gleichmäßigkeit bei den verschiedensten Organismen. Wir haben gesehen, daß der Tierkörper alle Kohlehydrate vor der Resorption in Monosaccharide überführt, und die Erfahrungen mit der Zymase und dem glykolytischen Ferment der Muskeln haben gezeigt, daß der Traubenzucker auch direkt als solcher verbrannt wird. In dieser leicht löslichen und leicht diffundierbaren Form aber ist er zum Reservestoff ungeeignet, daher wird er polymerisiert und bei den Tieren und der Hefe zu Glykogen, bei den Pflanzen meist zu Stärke, gelegentlich auch zu Rohrzucker oder zu anderen Polysacchariden. Erhält die Hefe reichlich Zucker, so wird ein Teil verbrannt und auf seine Kosten lebt und wächst die Hefe, ein Teil aber wird polymerisiert und als Glykogen abgelagert. Der im Chlorophylapparat der grünen Pflanzen gebildete Traubenzucker wird zum großen Teil sofort an Ort und Stelle zu Stärke, so daß weder Traubenzucker, noch eines der Zwischenprodukte nachweisbar sind. Ist aber irgendwo Bedarf, so wird die Stärke, die ihrer Unlöslichkeit halber ja nicht transportiert werden kann, entweder in Traubenzucker oder in irgend einen Doppelzucker verwandelt und wandert in dieser Form zu dem Orte des Bedarfs hin. Sehr deutlich hat das E. Schulze[2]) beim Mais beobachtet: in den Blättern entsteht Traubenzucker und aus ihm Stärke, in den Körnern wird wieder Stärke abgelagert, die dort nicht entstanden sein kann, sondern von der Blattstärke abstammen muß. Auf dem Wege von den Blättern zu den Körnern findet sich keine Stärke und kein Traubenzucker, sondern nur der Wanderungsstoff Rohrzucker.

Bei den Tieren ist das Reservekohlehydrat das Glykogen. Es ist erstens in den Geweben selbst, vor allem in den Muskeln in mehr oder

[1]) C. Eckhard, Zeitschr. f. Biol., **44**, 407 (1903). — [2]) E. Schulze u. S. Frankfurt, Zeitschr. f. physiol. Chem., **20**, 511 (1895); E. Schulze, ibid., **27**, 267 (1899).

weniger reichlicher Menge abgelagert, und zweitens bildet die Leber ein Depot für den ganzen Körper, das sehr bedeutende Mengen aufnehmen kann. Der Gehalt der Leber an Glykogen kann bis zu 16·85% steigen [1]), das würde für die menschliche Leber über 300 *g* bedeuten; in der Regel wird man allerdings auch bei reichlicher Aufnahme von Zucker, Stärke und glykogenbildendem Eiweiß nur auf 4—7% rechnen dürfen, das wäre etwa 100 *g* für die menschliche Leber. Im Hunger oder bei ungenügender Ernährung sinkt der Glykogengehalt der Leber auf 1—2%, auch wohl darunter; zum Verschwinden bringt ihn nur die Kombination von Hunger und starker Muskelarbeit (Strychninkrämpfen [2]). Die Menge Glykogen, die sich in den Muskeln und dem übrigen Körper findet, pflegt zusammen immer etwa gerade so hoch zu sein wie die in der Leber. Doch ist das, keine unbedingte Gesetzmäßigkeit. [3]) Der höchste, aber ganz ungewöhnliche Gesamtglykogengehalt des Körpers, den man bei Hund [3]) und Kaninchen [1]) beobachtet hat, waren 40 *g* pro Kilogramm Tier. Den Gesamtglykogengehalt eines gut genährten Menschen kann man auf 120—200 *g* rechnen, doch kommen natürlich starke Schwankungen vor. Beim Hunde kann der Glykogengehalt pro Kilogramm Tier bei gleicher Ernährung zwischen 8 und 40 *g* schwanken. [3])

Als Reservestoff ist das Glykogen kein Teil des eigentlichen Protoplasmas, wie dies, abgesehen von älteren Untersuchungen, besonders Ehrlich [4]) und ihm folgend Barfurth [5]) und Saake [6]) durch mikroskopische Beobachtungen feststellen konnten. Es ist vielmehr durch die Reaktion mit Jodjodkalium als selbständige Einlagerung in dem Zellprotoplasma deutlich zu erkennen, wobei es freilich durchaus nicht ausgemacht ist, ob diese Reaktion dem Glykogen als solchem zukommt, oder etwa einer Trägersubstanz, an die es in den Zellen chemisch gebunden ist. Ehrlich konnte zeigen, daß der Zellkern und die kontraktilen, lebendigsten Teile des Protoplasmas frei von Glykogen sind; das Glykogen liegt zwischen den Muskelfibrillen und in dem mehr passiven Teile der Leberzellen und der Epithelien.

Wie wir teils schon seit Cl. Bernard, teils vor allem durch die Untersuchungen von Voit [7]) und seinen Schülern wissen, bestehen zwischen

---

[1]) C. v. Voit (mit Otto, Abbot, Lusk, F. Voit), Zeitschr. f. Biol., 28, 263 (1891). — [2]) E. Bendix, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 479 (1901). — [3]) O. Schöndorff, Pflügers Archiv, **99**, 191 (1903). — [4]) P. Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med., **6**, 33 (1883) (Teil einer Arbeit von T. Frerichs). — [5]) D. Barfurth, Arch. f. mikroskop. Anatomie, **25**, 259 (1885). — [6]) W. Saake, Zeitschr. f. Biol., **29**, 429 (1893). — [7]) C. v. Voit, Zeitschr. f. Biol., **28**, 245 (1891); daselbst die ältere Literatur. Vgl. auch besonders das Sammelreferat M. Cremers in den Ergebnissen der Physiologie, 1902, I, Biochemie, S. 804, mit einem Literaturverzeichnis von 40 Seiten und über 1200 Nummern.

dem Traubenzucker und dem Glykogen, das ja ein Polymerisationsprodukt des Traubenzuckers ist, fortdauernde Wechselbeziehungen. Der Traubenzucker ist, soweit wir wissen, die einzige Form, in der Kohlehydrate im Körper der höheren Tiere wandern. Er wird den Organen im Blute zugeführt, und durch eine regulatorische Funktion der Leber wird der Gehalt des Blutes an Traubenzucker stets auf gleicher Höhe gehalten. Wird durch gesteigerte Verbrennung in einem Organ der Blutzucker verbraucht, so spaltet die Leber Glykogen und gibt Traubenzucker an das Blut ab; wird vom Darm her Zucker zugeführt und steigt dadurch der Zuckergehalt des Blutes, so nehmen die Zellen der Leber den überschüssigen Zucker aus der Zirkulation und lagern ihn als Glykogen in sich ab. Über den Mechanismus dieser Glykogenbildung und Glykogenzerlegung wissen wir nur, daß die Überführung des Glykogens in Traubenzucker auch hier, wie allerorts, die Wirkung zweier Fermente ist, einer Diastase und einer Maltase.[1]) Allerdings scheinen die Leberfermente, die in den Zellen zu wirken bestimmt sind, schwerer extrahierbar zu sein, als die Sekretionsfermente der Verdauungsorgane, was die Aufklärung der Tatsachen lange verzögert hat.[2]) Die Bildung des Glykogens aus Zucker ist dagegen, soweit wir heute wissen, an das Leben des Protoplasmas gebunden. Nach dem Tode des Organs wird kein Glykogen mehr gebildet, das vorhandene wird von den Fermenten zum Teil in Traubenzucker oder in Zwischenprodukte, Dextrine und Maltose, umgewandelt. Die „überlebende“, d. h. aus dem Körper herausgenommene, aber mit Blut durchströmte Reptilienleber bildet dagegen noch reichlich Glykogen, wenn man dem Blute Traubenzucker oder einen anderen direkten Glykogenbildner zusetzt.[3]) Man kann sich die Vorgänge in der Leber als zwei entgegengesetzt gerichtete Prozesse vorstellen, die beide fortwährend ablaufen, sowie es die moderne Chemie für viele Vorgänge in wässerigen Lösungen annimmt. Durch irgendwelche Eingriffe, wie den Tod, würde dann nur die relative Geschwindigkeit der beiden Prozesse verschoben werden. Doch stimmt es mit den Tatsachen besser überein, wenn man das Glykogen sich für gewöhnlich als ruhend vorstellt; nur bei Bedarf, nur auf einen bestimmten Reiz läßt die Zelle Ferment an das Glykogen herantreten[4]), beziehungsweise bildet sie Glykogen aus gelöstem Traubenzucker. Ob die Regulation der Glykogenbildung und Glykogenzerstörung durch das Nervensystem erfolgt, das wissen wir nicht. Dafür würde sprechen, daß nach Cl. Bernards bekannter Entdeckung die Piqûre, die Verletzung

[1]) L. Borchardt, Pflügers Archiv, **100**, 259 (1903). — [2]) Vgl. die Literaturübersicht der vorigen Arbeit; ferner J. Bang, M. Ljungdahl und V. Bohm, Hofmeisters Beiträge, **9**, 408; **10**, 1, 312 u. 320 (1907). — [3]) K. Grube, Pflügers Archiv, **118**, 1 (1907). — [4]) J. Bang, M. Ljungdahl und V. Bohm, Hofmeisters Beiträge, **9**, 408; **10**, 1 (1907).

einer bestimmten Stelle im Gehirn, Verminderung des Leberglykogens bewirkt; auch die Schnelligkeit, mit der in Bangs Versuchen das Ferment da war, spricht für einen Einfluß des Nervensystems, und ebenso spricht dafür, daß die leichtesten Eingriffe, Fesselung oder heftiges Sträuben, und daß die verschiedensten Gifte Glykogenzerstörung hervorrufen. Aber diese Folge kann freilich ebensogut sekundär sein. Sicher sekundär ist die Verarmung der Leber an Glykogen ja bei dem Phloridzindiabetes. Dabei wird der Traubenzucher des Blutes in abnormer Weise durch die Nieren entfernt, und auf die Verminderung des Traubenzuckers im Blute reagieren die Leberzellen, indem sie Glykogen in Zucker verwandeln und an das Blut abgeben. Wie man sieht, kann die Regulations- und Reaktionsfähigkeit der Leber ganz normal sein, und doch führt die Störung an einer anderen Stelle des Stoffwechsels zu einer schweren Glykogenverarmung der Leber. Wie weit die Leber bei den verschiedenen anderen Formen des Diabetes sich direkt oder indirekt beteiligt, ist meist unbekannt. Für die ganze Auffassung des Stoffwechsels ist es am bequemsten, wenn man der Glykogenbildung und -Zerlegung sowohl in der Leber wie in den anderen glykogenhaltigen Organen nur eine sekundäre Rolle zuschiebt, wenn man das Glykogen einfach als Traubenzucker auffaßt, der vorübergehend unlöslich gemacht und aus dem Betriebe heraus in ein Reservoir geschoben ist, aus diesem Reservoir aber jederzeit herausdringen und wieder Traubenzucker werden kann, sobald die „Tension“ [1]) des gelösten Traubenzuckers irgendwo sinkt. Bewiesen ist das alles wohl nicht, man kann sich auch besondere Funktionen des Glykogens vorstellen. Aber wenn wir dergestalt das Glykogen lediglich als Ablagerungsform des Traubenzuckers und Traubenzucker und Glykogen also als eine zusammengehörige Einheit auffassen, so sind zwei Tatsachen von größtem Interesse, nämlich die Bildung von Glykogen aus den anderen 3 in Betracht kommenden Monosacchariden, der d-Mannose, d-Galaktose und d-Fruktose, und die Bildung von Glykogen bzw. Traubenzucker aus ganz anderen chemischen Verbindungen, vor allem aus Eiweiß und seinen Spaltungsprodukten und aus Glyzerin. Der Übergang von Fruktose usw. in Glykogen, und zwar in dasselbe Glykogen, das aus dem Traubenzucker entsteht, läßt sich bei den höheren Tieren mit Sicherheit beweisen [2]), und es ist dabei von größtem Interesse, daß die drei sterisch nahe verwandten Zucker Glukose, Mannose und Fruktose ja auch in wässeriger Lösung leicht ineinander übergehen können. [3]) Ob freilich aus den anderen Zuckern wirklich zunächst Glukose wird, und ob also Glukose der einzige direkt verbrennende Nährstoff aus

---

[1]) M. Cremer, l. c. — [2]) C. Voit, Zeitschr. f. Biol., **28**, 245 (1891); M. Cremer, l. c.; K. Grube, Pflügers Archiv, **118**, 1 (1907). — [3]) Vgl. S. 134.

der Kohlehydratgruppe ist[1]), oder wie sonst der Zusammenhang ist, das wissen wir nicht. Denn die beobachteten Tatsachen enthalten bisher scheinbare Widersprüche. Fr. Voit[2]) hat einem Diabetiker, der Traubenzucker nicht oder sehr schlecht verwerten konnte, Galaktose eingegeben. Er verwertete sie erheblich besser als den Traubenzucker, die Galaktose aber, die er nicht verwerten konnte, schied er als Traubenzucker aus; bei der Fruktose ist entsprechendes beobachtet worden.[3]) Auch wollen wir nicht vergessen, daß nur bei der Hefe der Unterschied zwischen gärfähigen und nicht gärenden Zuckern ein scharfer ist. Beim Säugetier bilden die nicht gärfähigen Zucker kein Glykogen und gehen leicht in den Harn über[4]) — aber in der Regel nicht quantitativ. Ein Teil verschwindet doch meist im Organismus, muß also wohl verbrannt werden. Ob der Körper für diese nicht adäquaten Zucker besondere Fermente besitzt, ob die Kohlehydratfermente beim höheren Tier doch nicht ganz spezifisch sind, wir wissen es nicht. Sie sehen, wie selbst die Physiologie der Kohlehydrate noch genug der Rätsel birgt, Rätsel, die man durch ad hoc erdachte Hypothesen nur dann erklären darf, wenn diese Hypothesen den Weg für die weitere experimentelle Forschung weisen.

Die reichliche Glykogenbildung aus Glukose, Fruktose und Mannose, die spärliche aus Galaktose ist von Voit[5]) und seinen Schülern durch kurzdauernde Fütterungsversuche an Kaninchen und Hühnern bewiesen worden. In besonders schlagender Weise hat sie dann in Pflügers Laboratorium Grube[6]) demonstriert, indem er bei Schilddrüsen die überlebende Leber mit Ringerscher Flüssigkeit durchblutete und der Durchblutungsflüssigkeit verschiedene Zuckerarten zusetzte. Aus Glukose und Fruktose wurde dann sehr viel, aus Galaktose weniger Glykogen gebildet, aus Arabinose und aus den Doppelzuckern Rohr- und Milchzucker, die ja in der Darmwand erst gespalten werden müssen, dagegen keines. Grube sah ferner eine Glykogenbildung aus Glyzerin, dagegen nicht aus Eiweiß, Glykokoll, inaktivem Alanin und dem Gemisch der Säurespaltungsprodukte des Eiweiß.

Die Glykogenbildung aus Eiweiß läßt sich so beweisen, daß man Tiere oder Menschen mit einer kohlehydratfreien Nahrung füttert und dann im Körper oder in seinen Ausscheidungen große Kohlehydratmengen findet. Erstens kann man dabei das im Körper vorhandene Glykogen direkt bestimmen, nachdem man den Körper vor der Fütterung glykogenfrei gemacht hatte. Das hat, abgesehen von älteren, weniger sicheren Versuchen von Külz[7])

---

[1]) M. Cremer, Zeitschr. f. Biol., **32**, 45 (1895). — [2]) Fr. Voit, Zeitschr. f. Biol., **29**, 147 (1893). — [3]) W. Weintraud und E. Laves, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **19**, 629 (1894). — [4]) M. Cremer, l. c., Ergebnisse der Physiologie. — [5]) C. v. Voit (mit Otto, Abbott, Lusk, F. Voit), Zeitschr. f. Biologie, **28**, 245 (1891); M. Cremer, Ergebnisse der Physiologie, I, Biochemie, 1902, S. 803. — [6]) K. Grube, Pflügers Arch., **118**, 1 (1907). — [7]) Cfr. M. Cremer, l. c.

u. a. Bendix[1]) getan, der so die Glykogenbildung aus Kaseïn und Eieralbumin bewiesen hat. Zweitens kann man mittelst des Respirationsapparates die Retention erheblicher Kohlenstoffmengen aus verfüttertem Eiweiß dartun, die nur Fett und Glykogen sein können.[2]) Drittens kommen, wie Weintraud[3]) und besonders Magnus-Levy[4]) gezeigt haben, bei schweren Diabetikern abnorm niedrige respiratorische Quotienten vor. Darunter versteht man bekanntlich (Vorlesung 20) das Verhältnis $\frac{\text{Kohlensäure}}{\text{Sauerstoff}}$ in der Atemluft; ein abnorm niedriger respiratorischer Quotient bedeutet also, daß der Körper eine bestimmte Menge Sauerstoff nicht in der gewöhnlichen Art zur Oxydation von Kohlenstoff und Wasserstoff zu Kohlensäure und Wasser verwendet, sondern irgend etwas anderes damit vornimmt. Hier macht er aus Eiweiß, das etwa 22% Sauerstoff enthält, Traubenzucker mit 53% Sauerstoff. Der Sauerstoff, der dazu verwendet wird, verläßt den Körper im Harn, erscheint nicht als Kohlensäure in der Ausatmungsluft und so kommt der niedrige respiratorische Quotient zustande, der also die Bildung eines sauerstoffreichen aus einem sauerstoffarmen Körper beweist. Viertens kann man die Zuckerausscheidung beim menschlichen Diabetes, beim Pankreas- und beim Phloridzindiabetes benutzen. Bei diesen wird der größere Teil des Traubenzuckers nicht verbrannt, sondern im Harn ausgeschieden und v. Mering[5]), v. Mering und Minkowski[6]), Lüthje[7]), Falta[8]), Lusk[9]) u. a. haben gezeigt, daß dabei sehr viel mehr Zucker im Harn gefunden, als in Form von Kohlehydraten zugeführt wird. Fünftens beweist der Glykogengehalt in den Lebern von Tieren, die man erst glykogenfrei gemacht und dann überhaupt nicht gefüttert hat, daß Glykogen aus irgend etwas gebildet worden ist, das nicht Glykogen bzw. Traubenzucker ist.[10]) Welche Teile des Eiweiß dabei in Betracht kommen und wie man sich diesen Übergang sonst zu denken hat, davon kann ich erst in Vorlesung 20 sprechen.

Wie aus Eiweiß wird auch aus Glyzerin Traubenzucker bzw. Glykogen gebildet[11]); eine Entstehung aus Fettsäuren anzunehmen, liegt dagegen keine

---

[1]) E. Bendix, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1900, Suppl., S. 309; Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 479 (1901). — [2]) E. Voit, zit. nach Cremer, M. Cremer, Zeitschr. f. Biologie, **38**, 309 (1898). — [3]) W. Weintraud u. E. Laves, Zeitschr. für physiol. Chemie, **19**, 603 (1894). — [4]) A. Magnus-Levy, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1904, 377; Zeitschr. f. klin. Med., **60**, 177 (1906). — [5]) J. v. Mering, vgl. S. 150. — [6]) J. v. Mering u. O. Minkowski, Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmakol., **26**, 371 (1890); O. Minkowski, ibid., **31**, 85 (1893). — [7]) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med., **79**, 498 (1904); Pflügers Arch., **106**, 160 (1904). — [8]) W. Falta, Deutsches Arch. f. klin. Med., **86**, 517 (1906); Kongreß f. innere Med., 1904, 496. — [9]) G. Lusk, Zeitschr. f. Biologie, **36**, 82 (1898); **42**, 31 (1901). — [10]) Rolly, Deutsches Arch. f. klin. Med., 78, 250 (1903); **83**, 107 (1905); E. Pflüger, Pflügers Arch., **119**, 117 (1907). — [11]) M. Cremer, Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München, 1901; H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med., **80**, 98 (1904).

Veranlassung vor. Die Bildung aus Glyzerin hat Grube[1]) an der überlebenden Reptilienleber direkt beobachten können.

Von der Verbrennung des Traubenzuckers im Protoplasma werde ich in Vorlesung 20 sprechen. Er ist, da auch das Eiweiß zum erheblichen Teile über die Glykogenstufe abgebaut wird, wohl die wichtigste Energiequelle für alle Anforderungen des Körpers. In besonders engen Beziehungen aber steht er zur Wärmeregulation, wie das folgende Beobachtungen beweisen:

Erstens ist das Vorhandensein oder Fehlen von glykolytischem Ferment und von Glukose selbst in den Muskeln bei Hunden und Katzen von der Temperatur abhängig, in der sie gehalten werden.[2]) Ernährung und Muskelarbeit haben wenig oder keinen Einfluß. Wenn ich die Katzen aber in die Kälte setzte, sie also zum Heizen, zur chemischen Wärmeregulation zwang, so fand ich reichlich glykolytisches Ferment und viel reduzierenden Zucker in den Muskeln, während das Ferment völlig fehlte und der Zucker in viel geringerer Menge vorhanden war, wenn ich die Katzen warm hielt, d. h. im Sommer oder im gutgeheizten Zimmer.

Zweitens verschwindet das Muskelglykogen sicherer durch Abkühlung aus den Muskeln als selbst durch starke Muskelarbeit.[3])

Drittens ist der Blutzuckergehalt bei warm gehaltenen Hunden sehr niedrig — 0·06—0·08% —, bei kalt gehaltenen deutlich höher — um 0·1%.[4])

Viertens ist, offenbar im Zusammenhange mit dem Blutzuckergehalt, die Zuckerausscheidung des pankreasdiabetischen Hundes, wie Lüthje[5]) gefunden hat, von der Temperatur abhängig. Sie ist bei hoher Außentemperatur sehr gering, während bei niedriger Außentemperatur, bei chemischer Wärmeregulation, sehr große Mengen Zucker ausgeschieden werden, anscheinend dieselben Mengen, die bei Vorhandensein des Pankreas verbrannt würden. In Beziehung hiermit steht vielleicht die geringere Intensität des Pankreasdiabetes beim Kaltblüter, der eine nur abortive Wärmeregulation besitzt.

Fünftens ist die Temperatursteigerung, die bei Kaninchen durch den sogenannten Wärmestich bewirkt wird, und die nach Hirsch, Müller und Rolly[6]) nur in der Leber vor sich geht, an das Vorhandensein von Gly-

---

[1]) K. Grube, Pflügers Arch., **118**, 1 (1907). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **47**, 253 (1906). — [3]) M. v. Frey, Nagels Handbuch d. Physiol., **4**, 473 (1907). — [4]) G. Embden, H. Lüthje u. E. Liefmann, Hofmeisters Beitr., **10**, 265 (1907). — [5]) H. Lüthje, Kongr. f. innere Med., 1905; Therapie der Gegenwart, 1905, Maiheft; auch M. Almagia und G. Embden, Hofmeisters Beitr., **7**, 298 (1905). — [6]) C. Hirsch, O. Müller und F. Rolly, Deutsches Arch. f. klin. Med., **75**, 264 (1903).

kogen gebunden.[1]) Sie bleibt aus, wenn das Tier glykogenfrei gemacht ist, tritt aber sofort wieder ein, wenn das Kaninchen Zucker mit der Nahrung zugeführt erhält, oder im intermediären Stoffwechsel Zucker bildet. Bei der Wärmestich-Temperatursteigerung und ebenso beim Fieber vermindert sich das Leberglykogen.[1])

Sechstens hat Weinland[2]) beobachtet, daß die Wiedererwärmung des winterschlafenden Warmblüters auf Kosten von Glykogen erfolgt. Sowohl im Winterschlafe wie im Wachzustande verbrennt das Murmeltier Fett, während des Aufwachens, wenn es in kürzester Zeit seine Temperatur um mehr als 30° C steigert, aber Glykogen.

Wir haben also die eigentümliche Tatsache, daß dieselben Muskeln, die ihre Kontraktion gleich gut mit allen Nahrungsstoffen bestreiten können[3]), zur Wärmeregulation den Traubenzucker bevorzugen, vielleicht seiner bedürfen. Die besondere Verwendung des Traubenzuckers zur Wärmeregulation aber ist vielleicht die Ursache, daß Kohlehydrate im Körper der Säugetiere unbedingt nötig sind. Fehlen sie in der Nahrung, so werden sie aus Eiweiß gebildet, unter Umständen wird Körpereiweiß eingeschmolzen, um Zucker zu liefern.[3])

---

[1]) Rolly, ibid., **78**, 250 (1903); **83**, 107 (1905). — [2]) Weinland u. M. Riehl, Zeitschrift f. Biol., **49**, 37; **50**, 75 (1907). — [3]) Vgl. Vorlesung 20 u. 22.

11. Vorlesung.

Die Fette.

Meine Herren! Die pflanzlichen und tierischen Fette werden in der Hauptsache von den Triglyzeriden der Stearin-, Palmitin- und Ölsäure gebildet, d. h. den Estern, die der dreiwertige Alkohol Glyzerin mit den drei Fettsäuren bildet:

$$\begin{array}{l} CH_2—O—OC_{18}H_{35} \\ | \\ CH—O—OC_{18}H_{35} = C_{57}H_{110}O_6 \text{ Tristearin oder Stearin.} \\ | \\ CH_2—O—OC_{18}H_{35} \end{array}$$

Die Stearinsäure, $C_{18}H_{36}O_2$, und die Palmitinsäure, $C_{16}H_{32}O_2$, sind gesättigte Säuren, die Ölsäure oder Elainsäure, $C_{18}H_{34}O_2$, ist eine ungesättigte Säure, die 2 Wasserstoffatome weniger enthält als die Stearinsäure und dafür an einer Stelle eine doppelte Bindung besitzt. Durch Kochen mit Säure oder Alkali oder durch Fermente werden die Glyzeride oder Neutralfette verseift, d. h. unter Wasseraufnahme in Glyzerin und die entsprechenden Säuren gespalten, die dabei je nach der Reaktion entweder als solche oder bei Gegenwart von Alkali als Salze auftreten. Die fettsauren Salze sind die Seifen, die Kalium- und Natriumsalze die löslichen Seifen, die Bleisalze die Pflaster.

Von den 3 Fettsäuren sind die Stearin- und Palmitinsäure bei Körpertemperatur fest (Schmelzpunkt 69 bzw. 60° C), die Ölsäure flüssig (Schmelzpunkt 14° C) und die entsprechenden Triglyzeride verhalten sich recht ähnlich. Für das Tristearin wird der Schmelzpunkt 72° C, für das Tripalmitin 66° C, für das Triolein — 6° C angegeben. Diese Angaben sind aber wenig sicher. Einmal existieren die Fette in zwei Modifikationen, von denen die eine leicht in die andere übergehen kann [1]), und zeigen daher zwei Schmelzpunkte. [1, 2]) Zweitens vermag das flüssige Triolein

[1]) A. Grün und P. Schacht, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **41**, 1778 (1907). — [2]) F. Guth, Zeitschr. f. Biol., **44**, 78 (1903).

die festen Fette aufzulösen, so daß der Schmelzpunkt eines Gemenges nicht einfach dem durchschnittlichen Wert der Bestandteile entspricht.[1]) Drittens lassen sich wenigstens synthetisch Ester des Glyzerins mit nur zwei Fettsäuren darstellen, in denen das dritte Hydroxyl frei ist; nachgewiesen sind sie in der Natur nicht, aber ihr Vorkommen in den Fetten oder etwa intermediär im Darmkanal ist immerhin möglich.[2]) Viertens endlich, und das ist am wichtigsten, existieren gemischte Ester des Glyzerins mit verschiedenen Fettsäuren.[3]) Seit Chevreul vor 100 Jahren die Konstitution der Fette aufgeklärt hat, nahm man allgemein an, die natürlichen Fette seien ein Gemenge der drei chemischen Individuen: Tristearin, Tripalmitin und Triolein; nach den neuen Angaben von Guth und Grün scheinen im Gegenteil die Glyzeride, die drei gleiche Säurereste enthalten, selten zu sein und die gemischten Ester zu überwiegen. In den gemischten Estern, in denen die beiden äußeren Hydroxyle durch verschiedene Fettsäuren ersetzt sind, wird das mittlere Kohlenstoffatom asymmetrisch, so daß außerdem optische Isomere vorkommen können. — Aus allen diesen Gründen kann man nur sagen, daß die natürlichen Fette Glyzeride sind, und man kann weiterhin den Anteil bestimmen, den die 3 Fettsäuren und eventuell andere Säuren an dem Gemenge haben; über die Art, wie sich die Säuren in einem Molekül verteilen, sind wir nicht unterrichtet.

Alle natürlichen Fette enthalten die 3 Säuren, aber in wechselnder Menge. Überwiegen Stearin- und Palmitinsäure bedeutend, so sind die Fette noch bei Körpertemperatur feste Körper, wie Rinder- und Hammeltalg oder das Stearin der Kerzen; großer Gehalt an Ölsäure macht die Fette flüssig, wie die Pflanzenöle und die Fette der Kaltblüter; Gänsefett und Butter sind bei Körpertemperatur flüssig, bei Zimmertemperatur fest. Übrigens schwankt die Zusammensetzung und damit der Schmelzpunkt der Fette bei einzelnen Individuen einer Art mitunter erheblich (s. u.).

Außer dem Tristearin, Tripalmitin und Triolein, die immer weitaus die Hauptmasse der Fette ausmachen, kommen in einzelnen Fetten die Triglyzeridester noch einiger anderer Säuren vor, die gelegentlich physiologisches Interesse haben:

1. Buttersäure, $C_4H_8O_2$, reichlich in der Milch, Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch. Daher auch in der Butter, im Fett des menschlichen Säuglings.[4])

2. Kapronsäure, $C_6H_{12}O_2$, auch in der Milch. Es scheint sich um die Isokapronsäure zu handeln, die dem Leucin entspricht.[5])

---

[1]) L. E. O. de Visser, Ref. Zeitschr. f. physikal. Chem., **29**, 564 (1898). — [2]) E. Overton, Nagels Handb. d. Physiol., II, 890 (1907). — [3]) A. Grün (z. Teil mit P. Schacht und P. Theiner), Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **38**, 2284 (1905); **40**, 1778 und 1793 (1907). — [4]) H. Jäckle, Zeitschr. f. physiol. Chem., **36**, 53 (1902). — [5]) F. Ehrlich, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch. **40** (1907).

3. Kaprylsäure, $C_8H_{16}O_2$, in der Ziegenmilch, wohl auch in der Kuhmilch.

4. Kaprinsäure, $C_{10}H_{20}O_2$, in der Ziegenmilch und im Hautfett der Ziege. Kapryl- und Kaprinsäure bedingen den Bocksgestank.

5. Laurinsäure, $C_{12}H_{24}O_2$, in Pflanzenfetten.

6. Myristinsäure, $C_{14}H_{28}O_2$, in Pflanzenfetten, in der Rindergalle.[1]

7. Arachinsäure, $C_{20}H_{40}O_2$, in Pflanzenfetten.

8. Erukasäure, $C_{22}H_{42}O_2$, ungesättigte Säure, der Ölsäure homolog. Im Rüböl.

9. Linolsäure, $C_{18}H_{32}O_2$, enthält 4 Wasserstoffatome weniger als die Stearinsäure und dementsprechend 2 doppelte Bindungen. Ihr Glyzerinester trocknet an der Luft; im Leinöl und einigen anderen — trocknenden — Pflanzenölen.

10. Oxysäuren, die nebenbei noch eine Hydroxylgruppe, also ein Sauerstoffatom mehr enthalten als die einfachen Fettsäuren. Sie entstehen bei deren Oxydation und sind auch gelegentlich in natürlichen Fetten beschrieben worden. Eine Oxyölsäure ist die Rizinusölsäure, $C_{18}H_{34}O_3$, deren Glyzerinester das Rizinusöl bildet.

Die Bedeutung der verschiedenen Zusammensetzung der Fette aus diesen Fettsäuren ist einstweilen nicht bekannt. Die Ölsäure nimmt wegen ihrer Flüssigkeit und ihrer Löslichkeit in Galle eine besondere Stellung ein. Sonst ist ein Unterschied in der Spaltbarkeit, der Verbrennbarkeit, dem Nährwert[2] der einzelnen Fette nicht bekannt, und ihre Unterscheidung hat für die Physiologie nur dann Bedeutung, wenn man etwa das Schicksal eines bestimmten Fettes im Stoffwechsel bestimmen will. Um die Zusammensetzung eines natürlichen Fettes zu ermitteln, ist die einfachste Methode, seinen Schmelzpunkt zu bestimmen. Genauer erfährt man die relative Menge der Ölsäure und eventuell anderer ungesättigter Säuren, indem man das Fett mit einer Jodlösung von bekannter Zusammensetzung behandelt, wobei nur die ungesättigten Verbindungen Jod aufnehmen; je größer der Verbrauch an Jod, den man durch Rücktitrieren der Reaktionslösung bestimmt, desto größer ist der Anteil der Ölsäure, des Cholesterins und eventuell anderer ungesättigter Verbindungen an der Zusammensetzung des Fettes (sogenannte Jodzahl). — Durch Verseifen der Fette, Ansäuern des Gemisches und Destillieren bestimmt man die flüchtigen Fettsäuren (im wesentlichen die Buttersäure), durch Titrieren der Fette in alkoholischer Lösung mit Rosolsäure als Indikator die etwa neben den Neutralfetten vorhandenen freien Fettsäuren, durch Azetylierung die Menge Hydroxylgruppen (Oxyfettsäuren, Alkohole, Cholesterin).

---

[1] F. Lassar-Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem., **17**, 67 (1892). — [2] L. F. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chem., **40**, 551 (1903).

Physiologisch unterscheiden sich die Fette, wie Sie wissen, von den meisten anderen Bestandteilen unseres Körpers und unserer Nahrung dadurch, daß sie in Wasser unlöslich, dagegen in Äther, Benzol, Ligroin, Petroläther etc. sehr leicht löslich sind. In heißem Alkohol sind sie ziemlich, in kaltem nicht löslich. Mit Wasser können sie, zumal in alkalischer Lösung, in Gegenwart von Seifen und von Eiweiß, mehr oder minder feine und mehr oder minder haltbare Emulsionen bilden (Milch, Eidotter). Auf dieser ihrer Löslichkeit beruhen die Bestimmungen der Fette durch Ausäthern; doch müssen Gewebe und eiweißhaltige Flüssigkeiten meist vorher durch Trocknen oder Vorbehandlung mit Alkohol entwässert werden.[1]) Darauf, daß sich die Fette nicht mit dem wässerigen Protoplasma mischen, beruht auch die Sichtbarkeit der Fetttröpfchen und der Fetteinschlüsse in Zellen und Geweben. Es ist nun interessant, daß das physikalische Verhalten der Fette, ihre Löslickeit nicht an den Estercharakter der Neutralfette gebunden ist, sondern ebenso gut den freien Fettsäuren zukommt, die ja 90% des Moleküls ausmachen. Die Seifen sind wie alle Salze in Wasser löslich, aber die Fettsäuren lösen sich ebenfalls nur in Äther und den verwandten Lösungsmitteln, nicht aber in Wasser und sind in den Zellen als optisch differente Einschlüsse zu sehen, die sich im mikroskopischen Bilde von den Neutralfetten nicht unterscheiden. Ja, die Ähnlichkeit zwischen Fetten und Fettsäuren im mikroskopischen Bilde gilt nicht nur für das ungefärbte Bild; auch solche Reagentien, deren fettfärbende Eigenschaften auf ihrer Löslichkeit beruhen, wie Sudan, Alkanna etc. färben Fette und Fettsäuren gleichermaßen[2]), und das bekannteste Reagens auf Fett, die Osmiumsäure, färbt nur die Ölsäure, diese aber ebensogut im freien Zustande wie als Triglyzerid. Auf Grund der Färbung und der Löslichkeit lassen sich also, das ist wichtig zu wissen, wohl Seifen von Fetten unterscheiden, nicht aber Fettsäuren, und dabei ist noch eine Beobachtung von Moore[3]) und Frank und Ritter[4]) von Interesse: wenn man Seife mit Eiweißlösungen oder irgendwelchen Gewebsextrakten in Berührung bringt, so werden durch das Eiweiß, die Kohlensäure oder andere Säuren Fettsäuren aus den Seifen in Freiheit gesetzt, eine bedenkliche Fehlerquelle, da man die so entstandenen Fettsäuren von den Fetten so schwer unterscheiden kann.

Dagegen existiert ein Löslichkeitsunterschied zwischen Fetten und Fettsäuren, der für die Fettverdauung im Darm von größter Bedeutung

---

[1]) O. Frank, Zeitschr. f. Biol., 35, 549 (1897); E. Voit, ibid., 35, 555 (1897); M. Stern u. H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem., 53, 370 (1907). — [2]) E. Pflüger, Pflügers Archiv, 81, 375 (1900); 85, 1 (1900). — [3]) B. Moore, Proc. Roy. Soc., 1903 (Sep.). — [4]) O. Frank und A. Ritter, Zeitschr. f. Biol., 47, 251 (1905).

ist. Die Galle[1]) — vermutlich sind es im wesentlichen die gallensauren Salze — vermag nämlich bei Gegenwart einer sehr geringen Menge von Ölseife große Mengen von Ölsäure aufzulösen, aber kein Triolein. Die Lösung von Ölsäure in Galle löst nun ihrerseits Palmitin- und Stearinsäure, aber wieder kein Palmitin und Stearin. Nach Pflüger können 100 cm^3 Galle auf diese Weise durch Vermittlung einer ganz geringen Menge von Alkali 19 *g* Fettsäuren in wässerige Lösung bringen, Neutralfette können aber auch durch Galle nicht löslich gemacht werden.

Von Fermenten, die auf Fette wirken, kennen wir bisher nur spaltende Lipasen oder Steapsine, die ganz wie bei der Verseifung durch Säure oder Alkali die Triglyzeride in Fettsäuren und Glyzerin zerlegen. Sie unterscheiden sich nur durch die verschiedene Reaktion, bei der sie ihr Optimum haben, Haltbarkeit, Schnelligkeit der Wirkung, Kofermente usw., nicht aber durch den Prozeß, den sie bewirken.[2]) Von Interesse sind:

1. Pankreassteapsin. Am längsten bekannt und von intensivster Wirkung. Scheint von der Reaktion ziemlich unabhängig zu sein. Wirkt auf alle Fette, emulgierte und unemulgierte. Wird von dem Pankreas zum Teil als Zymogen sezerniert und durch die gallensauren Salze aktiviert (vgl. Vorlesung 8). Es spaltet außer den Fetten noch andere Ester[3]), z. B. den Buttersäureäthylester (Monobutyrin), der öfter zu Versuchen verwendet worden ist, das Triglyzerid der Benzoesäure (Tribenzoicin) und mehrere andere; alle Ester verseift es aber nicht. Pankreassaft, vermutlich das Steapsin, zerlegt auch Superoxyde unter Sauerstoffentwicklung.[4]) — Das Steapsin wird im Sekret wie im Extrakt der Drüse sehr bald unwirksam, vielleicht infolge der Einwirkung des Trypsins.

2. Magensteapsin. Es ist von Volhard[5]) im Jahre 1900 entdeckt worden; von dem Pankreassteapsin unterscheidet es sich dadurch, daß es nur auf emulgierte Fette wirkt; ferner liegt das Optimum seiner Tätigkeit bei schwach saurer Reaktion, durch alkalische und stärker saure Reaktion wird es dagegen zerstört; wieder einmal ein höchst instruktiver Fall für die Einstellung der Fermente auf die Bedingungen ihrer Wirksamkeit; denn auf fette Speisen ergießt sich, falls sie gut schmecken, psychischer

---

[1]) B. Moore und D. P. Rockwood, Journ. of Physiol., **21**, 58 (1897); E. Pflüger, Pflügers Archiv, **80**, 111; **82**, 303 und 381 (1900); **88**, 431 (1902). — [2]) Vgl. Vorlesung 8, die Liste der Fermente am Schluß. — [3]) M. Nencki (mit Blank und Panoff), Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **20**, 367, 1885 (Gesammelte Werke, I, 822). — [4]) M. Nencki und J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **27**, 487 (1899) (Nenckis Gesammelte Werke, II, 666). — [5]) F. Volhard, Münchener med. Wochenschrift, 1900, 141 u. 195; Zeitschr. f. klin. Medizin, **42**, 414, **43**, 397 (1901); W. Stade, Hofmeisters Beiträge, **3**, 291 (1902); A. Zinsser, ibid., **7**, 31 (1905); A. Fromme, ibid., **7**, 51 (1905); ferner E. Laqueur, ibid. **8**, 281 (1907); daselbst ist die Sekretion durch Versuche am „kleinen Magen“ bewiesen.

Magensaft, aber seine Sekretion wird durch das Fett dann gehemmt und verlangsamt. Eine Abhängigkeit der Fermentsekretion von dem Fettgehalt der Nahrung konnte nicht beobachtet werden. Im Unterschied von dem Pankreassteapsin wird es durch Galle nicht aktiviert.

3. Steapsin des Dünndarms. Es ist von Pawlow und Boldireff[1]) 1904 entdeckt worden und stimmt in seinen Eigenschaften im wesentlichen mit dem Magensteapsin überein, d. h. es wirkt nur auf emulgierte Fette und wird durch Galle nicht aktiviert. Der Einfluß der Reaktion ist nicht genauer bekannt; Boldireff arbeitete mit dem natürlichen, durch Soda deutlich alkalischen Darmsaft.

4. Ein Ester spaltendes Ferment der Leber ist wiederholt untersucht worden, besonders eingehend von Magnus[2]), der entdeckte, daß es wie das Pankreassteapsin durch gallensaure Salze aktiviert wird. Es spaltet auch die echten Fette.[3])

5. Über fettspaltende, „autolytische" Fermente ist wenig bekannt. Nencki und Lüdy[3]) fanden schwache Fermente in der Niere wie im Muskel; im Fettgewebe scheint nicht danach gesucht zu sein, auch wurden kaum Extraktionsversuche oder Bestimmungen bei verschiedener Reaktion etc. gemacht. Und doch weisen die Fettwanderungen im Körper und das rasche Einbezogenwerden des Reservefettes in den Stoffwechsel deutlich darauf hin, daß fettspaltende und -lösende Fermente im Körper recht verbreitet sein müssen.

6. Steapsin der Pflanzensamen. Es ist schon lange bekannt, aber erst in letzter Zeit von Connstein, Hoyer und Wartenberg[4]) genauer untersucht worden. Sie fanden, daß das Ferment nur bei saurer Reaktion wirkt — das Optimum lag zwischen $\frac{N}{10}$ und $\frac{N}{3}$ —, und die saure Reaktion kommt dadurch zustande, daß in dem Augenblick, da das Ferment bei der Keimung der ölhaltigen Samen gebraucht wird, in den Samen sich organische Säuren bilden. Hauptsächlich sind es Milchsäure und Essigsäure, daneben aber noch andere Säuren der Fettreihe, die vermutlich aus den Kohlehydraten der Samen entstehen. — Das Samensteapsin wirkt am besten auf emulgierte Fette und spaltet diese ebensoschnell und energisch wie das des Pankreas, geht aber auch in Lösungen ebenso wie dieses rasch zugrunde. Im Unterschiede zu dem Pankreassteapsin spaltet es nur

---

[1]) W. Boldireff, Zentralbl. f. Physiol., **18**, 460 (1904); Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg, **11**, 1 (1904). — [2]) R. Magnus, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 149 (1904); **48**, 376 (1906). — [3]) E. Lüdy, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **25**, 347 (1889). — [4]) W. Connstein, E. Hoyer und E. Wartenberg, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., 1902, 3988; W. Connstein, Ergebnisse der Physiologie, III, Biochemie, 194 (1904) (daselbst eine sehr gute Literaturübersicht über Fettfermente überhaupt); E. Hoyer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **50**, 414 (1906).

die echten Fette gut, andere Ester dagegen nicht oder sehr langsam. — Bei diesem Steapsin ist auch die Löslichkeit genauer untersucht worden, und es ergab sich, daß es, ganz wie sein Substrat, am besten in einer Fettemulsion, einer Rahmschicht, löslich ist.

7. Bakterielle Steapsine. Unter der Einwirkung von Bakterien werden Neutralfette sauer, also gespalten, so daß diese Bakterien ein fettspaltendes Ferment enthalten müssen. Doch ist über diese Tatsache hinaus wenig bekannt, da die Bakterien andere Stoffe, vor allem Eiweißkörper und Zuckerarten bei weitem bevorzugen.

Fermente, die Fette oxydieren und verbrennen, sind nicht isoliert worden. Da aber die Fette ein allgemeiner Nahrungsstoff der Wirbeltiere und wohl auch vieler Wirbelloser sind, so müssen solche Fermente weit verbreitet sein. Über ihre Wirkungsweise ist aber nur bekannt, daß bei den höheren Tieren für gewöhnlich das Fett vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird, daß aber unter besonderen Umständen anscheinend aus dem Fett partiell Oxybuttersäure und gewisse Umwandlungsprodukte von ihr entstehen. Als Resultate bakterieller Einwirkung kennt man auch Oxyfettsäuren, auf deren Entstehung das Ranzigwerden der Fette beruht.

Die Verdauung der Fette.

Meine Herren! Wir haben nicht weniger als 3 Steapsine kennen gelernt, die in unserem Verdauungskanal die Neutralfette der Nahrung in Glyzerin und Fettsäuren zerlegen, und es kann heute als feststehend angesehen werden, daß die Fette im Magen und Darm komplett verseift, bei der Resorption aber von neuem zu Triglyzeriden restituiert werden.

Aufgestellt ist diese Lehre zuerst von Kühnes Schüler Radziejewski[1], weitere Stützen erhielt sie durch Munk[2] und Frank[3]. Radziejewski fütterte Hunde mit Seife, und sah die betreffenden Fettsäuren sich als Fette im Fettgewebe ablagern, womit das Statthaben einer Synthese irgendwo im Körper bewiesen war. Munk und Frank konnten auch den Ort der Synthese bestimmen; denn unterdessen war von Zawilski[4] in Ludwigs Laboratorium gefunden worden, daß der Hauptteil der Fette von der Darmschleimhaut aus den Weg durch den Ductus thoracicus einschlägt. Nach Fütterung mit Fettsäuren oder Seifen waren im Darm nur diese zu finden, im Ductus thoracicus dagegen bereits die Tri-

---

[1]) S. Radziejewski, Virchows Archiv, **43**, 268 (1868); **56**, 211 (1872). — [2]) I. Munk, Virchows Archiv, **80**, 10 (1880); **95**, 407 (1884). — [3]) O. Frank, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1892, 497; 1894, 297; Zeitschr. f. Biol., **36**, 568 (1898). — [4]) Zawilski, Arbeiten a. d. physiol. Institut Leipzig, **11**, 149 (1876).

glyzeride. Besonders elegant ist die Versuchsanordnung von Frank: er verfütterte den Aethylester der Palmitinsäure und fand im Ductus thoracicus ihren Glyzerinester. Also mußte eine vorherige Spaltung und nachträgliche Synthese stattgefunden haben. Die Synthese verlegt man gewöhnlich in das Epithel des Dünndarms, da man bei Säugetieren und Insekten schon im Epithel die charakteristischen Fetttropfen sehen kann. Ich sagte Ihnen, daß diese mikroskopischen Bilder trügerisch sind, da man dabei Neutralfette und Fettsäuren nicht unterscheiden kann. In der Darmwand muß die Synthese stattfinden, denn ein anderes Organ wird von dem resorbierten Fett ja nicht durchlaufen, aber welches Gewebe sie bewirkt, wissen wir nicht. Im Grunde wird durch diese Versuche nur bewiesen, daß im Darmkanal Fett gespalten und bei der Resorption neu aufgebaut werden kann. Daneben wäre es möglich, daß ein größerer oder kleinerer Teil des Nahrungsfettes überhaupt nicht chemisch verändert, sondern im Darm bloß emulgiert und als Neutralfett resorbiert würde. Diese Anschauung wurde denn auch vielfach geäußert und durch den Nachweis der Resorption fettlöslicher, aber wasserunlöslicher Farbstoffe zu stützen gesucht.[1]) Mit der Entdeckung der fettsäurenlösenden Eigenschaft der Galle durch Moore und Rockwood[2]) haben diese Versuche, wie Pflüger[3]) gezeigt hat, an Beweiskraft verloren. Für eine Spaltung und gegen eine bloße Emulgierung der Fette spricht aber vor allem auch das, was man bei Fettnahrung im Darm findet. Der Dünndarm enthält nach den übereinstimmenden Angaben von Munk[4]), Nencki, Macfadyen und Sieber[5]) und Pflüger[6]) kaum Neutralfett, dagegen reichlich Seifen und Fettsäuren, die durch Galle in wässerige Lösung überführt sind. Ja, schon im Magen wird offenbar ein großer Teil des Fettes gespalten.[7]) Selbst wenn bei Ausschluß der Galle vom Darm die Fettausnutzung stark sinkt, so werden mit dem Kot keine Neutralfette ausgeschieden, sondern Seifen und Fettsäuren.[8]) — Für eine Spaltung spricht ferner, daß Lanolin[9]) und Paraffin[10]), die beide emulgierbar und nicht spaltbar sind, gar nicht resorbiert werden können. Für die Notwendigkeit einer Spaltung vor der Resorption spricht endlich sehr entschieden, daß sonst die ganze Fettverdauung absolut unverständlich wäre. Denn im Gegensatz zu den Eiweißkörpern und Kohlehydraten erscheinen die Fette direkt

---

[1]) L. Hofbauer, Pflügers Archiv, **81**, 263; **84**, 619 (1901). — [2]) B. Moore and D. P. Rockwood, Journ. of Physiol., **21**, 58 (1897). — [3]) E. Pflüger, Pflügers Archiv, **81**, 375 (1900); **85**, 1 (1901); (vgl. auch oben S. 162). — [4]) I. Munk, Zentralbl. f. Physiol., **16**, 33 (1902). — [5]) A. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **28**, 311 (1891). — [6]) E. Pflüger, Pflügers Archiv, **88**, 431 (1902); **90**, 1 (1902). — [7]) (F. Volhard und) A. Zinsser, Hofmeisters Beiträge, **7**, 31 (1905). — [8]) F. Röhmann, Pflügers Archiv, **29**, 509 (1882). — [9]) W. Connstein, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1899, S. 30. — [10]) Henriques u. C. Hansen, Zentralbl. f. Physiol., **14**, 313 (1900).

hinter der Darmwand, im Ductus thoracicus, wie gesagt, genau in derselben Form, in der sie in der Nahrung enthalten waren. Die Fette werden also bei der Verdauung im ganzen gar nicht verändert, und die Existenz fettspaltender Fermente müßte überflüssig erscheinen, wenn die Fette auch ohne vorherige Spaltung resorbiert werden könnten. Die Bedeutung der Fettverdauung besteht vielmehr offenbar darin, daß das Neutralfett der Nahrung vorübergehend wasserlöslich gemacht wird, weil es nur in Wasser gelöst von dem Epithel des Dünndarms aufgesogen werden kann. Wie ich Ihnen in Vorlesung 17 auseinanderzusetzen haben werde, kommt sehr vielen pflanzlichen und tierischen Zellen eine besondere Durchlässigkeit für Fette und fettlösliche Substanzen zu. Salze, Zucker, Aminosäuren, kurz alles, was sich in Wasser löst, kann nicht ins Protoplasma eindringen, fettlösliche Stoffe aber sehr leicht. Dies Gesetz, das Hans Meyer und Overton aufgestellt haben, gilt aber keineswegs ausnahmslos, die Bedürfnisse des Lebensprozesses haben in vielen Organen weitgehende Abweichungen entstehen lassen, und so hat sich im Darm, der wässerige Lösungen zu resorbieren bestimmt ist, das Verhältnis gerade umgekehrt. Wasserlösliche Substanzen werden mit wenigen Ausnahmen sehr leicht, fettlösliche gar nicht aufgenommen; durch die aufeinanderfolgende Wirkung der Lipasen des Magens, des Pankreas und des Darmes werden die Fette zu Fettsäuren, und diese lösen sich durch die Vermittlung des Alkalis der Sekrete und der Gallensäuren der Galle in Wasser. Sobald aber die Fettsäuren den Rand des Epithels passiert haben, fällt das Erfordernis der Wasserlöslichkeit fort und die Fettsäuren vereinigen sich mit dem Glyzerin wieder zu Neutralfetten.

Das Glyzerin zu dieser Synthese steht für gewöhnlich ja gleichzeitig mit den Fettsäuren zur Verfügung. Es kann aber, wie Munk und Frank gezeigt haben, auch vom Darmepithel in anscheinend unbeschränkter Menge geliefert werden; selbst sehr große Menge von verfütterter Fettsäure oder Seife erscheinen als Triglyzerid im Ductus thoracicus. Also muß diese Synthese vor dem Weitertransport wohl unbedingt erforderlich sein; Munk[1]) fand, daß Seifen, in die Blutbahn gebracht, stark giftig wirken, doch mögen auch noch andere Gründe vorliegen. Befähigt sind, soweit wir heute wissen, zu der Fettsynthese nur die lebenden Zellen, da sich die Angaben einer Fettsynthese durch Darmextrakte als irrtümlich erwiesen haben.[2]) Ja, die Synthese erfordert einen Arbeitsaufwand und ist daher nur möglich, wenn das Darmepithel gut mit Blut versorgt ist; Zerstörung des Zentralnervensystems und dadurch bedingte Aufhebung der Zirkulation verschlechtert bei Fröschen die Fettresorption außerordentlich.[3])

---

[1]) I. Munk, Zentralbl. f. Physiol., **13**, 657 (1900). — [2]) Moore, Proc. Roy. Soc., 1903, Sep.-Abdr.; zit. Biochem. Zentralbl., **1**, 741; O. Frank u. A. Ritter, Zeitschr. f. Biol., **47**, 251 (1905). — [3]) A. Noll, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1907, S. 349.

Wie die Fettverdauung im einzelnen verläuft, und welche Sekrete dabei eine Rolle spielen, das habe ich Ihnen schon in früheren Vorlesungen auseinandergesetzt, in denen ich die Sekretion des Magen-, Pankreas- und Darmsaftes und der Galle, die Bewegungen des Magens und den Pylorusreflex behandelte. Die Fettverdauung zeichnet sich vor der Verdauung der anderen Nahrungsstoffe durch ihre lange Dauer aus. Zawilski[1]) und Frank[2]) fütterten Hunde mit Speck und fanden den Speck zunächst lange im Magen, den er nur ganz langsam und allmählich verließ. Im Dünndarm waren immer nur kleine Mengen, und selbst bei reichlichster Fütterung passierten nur 12·53 *g* Fett in der Stunde den D. thoracicus.[2]) Die Aufnahme von 250 *g* Speck, die ein mittelgroßer Hund glatt auf einmal verzehrt, dauert also 20 Stunden. Entsprechendes beobachtete Tobler[3]) bei Milchfütterung; 200 cm^3, also eine Tasse Milch, brauchte 7 Stunden, um aufgesogen zu werden, und bei fettreicherer Milch dauerte die Verdauung noch viel länger.

Daß es beim Menschen nicht anders ist, das haben schon vor längerer Zeit die Untersuchungen Penzoldts[4]) und seiner Schüler gezeigt, die nach dem Genusse fettreicher Speisen viel länger mit der Sonde Inhalt aus dem Magen entnehmen konnten als bei irgend einer anderen Nahrung.

Diese lange Dauer der Fettverdauung kommt vor allem dadurch zustande, daß das Fett, wie Pawlow[5]) entdeckt hat, die Magenentleerung hemmt. Die erste, flüssig gewordene Fettportion kommt rasch ins Duodenum, dann aber löst sie, wie die Säuren, den Pylorusreflex aus, und es kommt nicht eher neues Fett aus dem Magen heraus, als bis die erste Portion weggeschafft oder schon resorbiert worden ist. Aber der Pylorusreflex auf Fett scheint ein anderer zu sein als auf Säure. Auf den Reiz der Säure schließt sich der Pylorus, während die Peristaltik des Antrum pylori fortdauert, Fett dagegen bewirkt anscheinend ein Aufhören dieser Peristaltik. Wenigstens kann man sich an der Duodenalfistel von dem völlig anderen Charakter des Säure- und des Fettreflexes gut überzeugen. Die Einwirkung des Fettes auf den Pylorus bedarf aber überhaupt weiterer Untersuchung. Wie früher erörtert, haben Pawlow und Boldireff eine Öffnung des Pylorus in umgekehrter Richtung beobachtet, wenn sie Olivenöl ins Duodenum brachten oder einem Tiere mit der Schlundsonde eingaben. Erhält aber dasselbe Tier Milch, Speck oder Butter, so tritt kein Duodenalinhalt in den Magen.[6]) Ob das Fehlen oder Vorhandensein des sauren Magensaftes den Unterschied bedingt, steht dahin. Sicher ist nur die enorme Verzögerung der Magenentleerung durch Fett. Aber das Fett scheint auch

---

[1]) Zawilski Arbeiten a. d. physiol. Institut Leipzig, **11**, 149 (1876). — [2]) O. Frank, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1892, 497; 1894, 297. — [3]) L. Tobler, Naturforscherversammlung 1906. — [4]) F. Penzoldt, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **51** u. **53** (1891—1894). — [5]) Vgl. Vorlesung 2. — [6]) Eigene Beobachtung.

die Darmbewegungen zu verlangsamen. Wenigstens sah Pawlow, wenn er Öl direkt ins Duodenum brachte, das Gemenge von Öl, Pankreassaft und Galle auffallend lange dort verweilen. — Es ist wahrscheinlich, wenn auch genauere Untersuchungen fehlen, daß die hochschmelzenden Fette, die auch im Magen feste Körper bleiben, noch länger im Magen zurückgehalten werden als das Öl.

Die Bedeutung dieser langsamen Verdauung und Resorption ist unbekannt. Ob eine zu rasche Zufuhr ins Blut vermieden werden soll, ob die Zerlegung und der Wiederaufbau des Fettes besonders hohe Anforderungen an den Dünndarm stellen, oder ob noch andere Gründe vorliegen, wissen wir nicht. Dagegen sehen wir, daß Hand in Hand mit der verzögerten Entleerung des Magens das Fett auch eine verzögerte Sekretion bewirkt.[1]) Fett hemmt reflektorisch die Sekretion des sauren Magensaftes, so daß auch das Eiweiß, das etwa zugleich mit dem Fett genossen wird, langsamer peptonisiert und das Gleichgewicht zwischen Sekretion und Entleerung im Magen bewahrt wird. Die schwach saure Reaktion, die dadurch im Magen entsteht, ist das Optimum für das Magensteapsin, und so verweilt das Fett zwar lange im Magen, aber es wird auch zum erheblichen Teil schon hier gespalten; wie weitgehend die Spaltung ist, wissen wir allerdings nicht. Nach seinem Übertritt regt das gespaltene Fett nun die erst zurückgehaltene Sekretion des Magensaftes an: im Gegensatz zum Fett bewirken Seifen vom Duodenum aus Magensaftsekretion, und Fett und Seifen sind beide Erreger für die Sekretion des Pankreassaftes, Fett und Fettsäuren auch für die der Galle, so daß das Fett im Duodenum wie im Magen die Sekrete hervorlockt, deren es bedarf. Im einzelnen ist freilich noch vieles unklar.

Nach der Resorption schlägt das nun wieder synthetisierte Fett seinen besonderen Weg ein; es geht, wie Ludwig und Zawilski[2]) gefunden haben, zum größten Teil nicht in die Blutkapillaren, sondern durch die Lymphwege in den Ductus thoracicus. Die vom Darm kommenden Lymphgefäße sind dann als milchweiße Stränge im Mesenterium sichtbar. Das Schicksal des Restes, der nicht im D. thoracicus erscheint, ist nicht bekannt; er kann durch die Blutkapillaren aufgesogen, er kann aber auch schon im Darm verbrannt oder in einen Körper ganz anderer Art verwandelt werden. Ebenso ist weder die Ursache bekannt, weshalb das Fett seinen Sonderweg einschlägt, noch wie die Trennung in den Zotten zustande kommt. Man muß bedenken, daß die Lymphräume sich als feine Spalten zwischen die Epithelzellen des Dünndarmes und die Endothelien der Blutgefäße herein erstrecken. Durch diese Räume muß auch die wässerige Lösung, die von den Epithelien resorbiert worden ist, hindurchpassieren,

---

[1]) Vgl. Vorlesung 5. — [2]) Zawilski, Arb. a. d. physiol. Inst. Leipzig, **11**, 149 (1876).

und wir haben dann in der Verteilung des Fettes auf den D. thoracicus und der wasserlöslichen Zucker, Salze und Aminosäuren auf die Blutgefäße nur den Ausdruck eines im ganzen Körper geltenden Gesetzes. Werden doch überall wässerige Lösungen schnell durch die Blutgefäße aufgesogen, feste Körper aber, Bakterien, Geschwulstzellen, durch die Lymphbahnen transportiert.

Nach fettreicher Mahlzeit enthält das Serum zahllose, staubfeine Fetttröpfchen, aber nur vorübergehend, dann verschwinden sie wieder. An diesem Verschwinden scheint ein „lipolytisches" Ferment beteiligt zu sein, das Connstein und Michaelis[1]) in den roten Blutkörperchen gefunden haben und das zugesetztes Fett in eine wasserlösliche Substanz verwandeln soll. Näheres ist darüber nicht bekannt. Bei reichlicher Fütterung sammelt sich das Fett dann teils in der Leber, teils in den Fettdepots des Unterhautzellgewebes, des Muskelbindegewebes, des Herzens, der Nierenkapsel und des Mesenteriums an. Ob es hier direkt abgelagert, oder ob es erst gespalten und dann in den Zellen wieder aufgebaut wird, ob es in diesen Fettdepots lediglich als toter Einschluß liegt oder irgend nähere Beziehung zu dem Protoplasma besitzt, über alle diese Fragen wissen wir ebensowenig wie über die Art, in der die Fettdepots bei Bedarf wieder mobilisiert und in den Stoffwechsel einbezogen werden. Die ganze Lehre vom Fettstoffwechsel bedarf überhaupt dringend der weiteren Bearbeitung. Festgestellt scheint nur, daß bei der Phosphorvergiftung und wohl auch bei anderen schweren Vergiftungen eine Wanderung des Fettes aus den gewöhnlichen Depots an Orte stattfindet, wo das Fett sonst nicht oder nicht in solcher Menge vorkommt. Und festgestellt ist ferner einiges über den Ursprung der Fette in den Fettdepots. Hier sind zwei entgegengesetzte Tatsachen bemerkenswert: einmal werden bei reichlicher Fütterung mit bestimmten Fetten diese Fette in den Depots abgelagert: so hat das Kind, solange es nur von Milch lebt, ein Fett von den typischen Eigenschaften des Milchfettes, niederem Schmelzpunkt, hohem Gehalt an Buttersäure und anderen niederen Säuren.[2]) So läßt sich, wenn man Hunde mit Rüböl füttert, in deren Fett Trierucin nachweisen, ein für das Rüböl charakteristisches Fett[3]); so läßt sich auch bei Hunden nach Belieben Hammel- oder Gänsefett zur Ablagerung bringen. — Andrerseits hat aber jede Tierart ein Fett von typischer Zusammensetzung, wie Sie das von der verschiedenen Konsistenz des Gänse-, Schweine-, Hammel-, Rinderfettes ja alle wissen. Auch das von der Brustdrüse produzierte Fett der Milch schwankt kaum in seinen Eigenschaften. Beide

[1]) W. Connstein und L. Michaelis, Pflügers Archiv, **65**, 473; **69**, 76 (1897); W. Connstein, Ergebnisse der Physiologie, III, Biochemie, S. 194 (1904). Die letztere Abhandlung enthält eine ausgezeichnete kritische Zusammenstellung des Bekannten und Unbekannten und der Literatur. — [2]) H. Jäckle, Zeitschr f. physiol. Chem., **36**, 53 (1902). — [3]) S. Radziejewski, Virchows Archiv, **43**, 268 (1868); **56**, 211 (1872); I. Munk, ibid., **80**, 10, (1880); **95**, 407 (1884).

Tatsachen stehen fest. Also muß entweder der Organismus bestimmte Fette relativ bevorzugen und nur wenn ihm andere im Übermaß geboten werden, auch diese ablagern, oder man muß annehmen, daß er das Nahrungsfett, wenn es ihm überschüssig geboten wird, als solches ablagert, daß er dagegen ein charakteristisches Fettgemenge schafft, wenn er Fett neu bildet.

Denn das Nahrungsfett ist wohl eine wichtige, aber nicht die einzige Quelle des Körperfettes; der Organismus der höheren Tiere vermag sein kompendiöses und energiereiches Reservematerial, das Fett, auch aus Eiweiß und aus Kohlehydraten zu bilden. Die Fettbildung aus Eiweiß hat, nachdem sie von Voit von jeher angenommen war, Voits Schüler, Cremer[1]), exakt bewiesen, aber sie ist wegen der raschen Oxydierbarkeit des Eiweißes (Vorlesung 22) nicht sehr bedeutend, um so ergiebiger die aus den Kohlehydraten der Nahrung. Sie war schon durch die praktischen Erfahrungen der Landwirte wahrscheinlich geworden und konnte dann durch eine Reihe von Fütterungsversuchen an wachsenden Tieren außer Frage gestellt werden, deren einen ich Ihnen vorführen will: Tscherwinsky[2]) tötete von zwei gleichgroßen und gleichschweren Ferkeln eines Wurfes das eine im Alter von 10 Wochen und bestimmte seinen Fettgehalt, das andere Tier fütterte er 4 Monate mit Gerste von bekanntem Fettgehalt und tötete und analysierte es nun erst. Das erst getötete Tier enthielt 0·69 *kg*, das länger gefütterte 9·25 *kg* Fett, so daß also 8·56 *kg* Fett neugebildet waren. Nun enthielt die Gerste aber nur 0·66 *kg* Fett, so daß 7·9 *kg* Fett aus etwas, das nicht Fett war, gebildet sein mußten. Dies hätte zunächst das Eiweiß sein können, aber das erste Schwein enthielt 0·96, das zweite 2·52 *kg* Eiweiß, hatte also 1·56 *kg* Eiweiß aus dem Eiweiß der Gerste neu gebildet; das Gersteneiweiß betrug 7·49 *kg*, so daß also höchstens 5·93 *kg* Eiweiß für die Fettbildung zur Verfügung standen; 7·9 *kg* Fett waren aber neu gebildet worden. Also selbst unter der ganz unwahrscheinlichen Annahme, daß alles nicht als solches angesetzte Eiweiß zu Fett geworden wäre, blieb noch ein ungedeckter Rest von mehreren Kilogrammen, der aus den Kohlehydraten der Nahrung stammen mußte. — Der Versuch ist an verschiedenen Tierarten wiederholt worden, stets mit gleichem Resultat. Ja, bei unseren Schlachttieren, die mit einem fettarmen Futter fett gemästet werden, sind die Kohlehydrate zweifellos die Hauptquelle des Fettes, und auch beim Menschen dürften nach der täglichen Erfahrung Zucker, Stärke und Alkohol die wichtigsten Erzeuger des Fettes sein.

Mit der Frage nach dem Ursprung des Fettes im Körper wollen wir das Kapitel verlassen. Auf die Verbrennungen des Fettes komme ich in Vorlesung 20 zurück.

---

[1]) M. Cremer, Zeitschr. f. Biol., **38**, 309 (1898). — [2]) N. Tscherwinsky, Landwirtschaftliche Versuchsstationen, **29**, 317 (1883).

12. Vorlesung.

Die Chemie der Eiweißkörper.[1]

Meine Herren! Die Eiweißkörper oder Proteinstoffe, deren Chemie und deren Verdauung uns nun beschäftigen sollen, bilden eine scharf abgegrenzte Gruppe von chemischen Verbindungen. Ihre Konstitution ist in den Grundzügen erforscht und sie sind so gut charakterisiert, daß über die Zugehörigkeit eines Körpers zu der Klasse selten ein Zweifel sein kann. Historisch hat man mit dem Namen Eiweißkörper zunächst eine Anzahl organischer, stickstoff- und schwefelhaltiger Kolloide bezeichnet, die eine ähnliche prozentische Zusammensetzung — das Serumalbumin ergab C 53·08%, H 7·10%, N 15·93%, S 1·90%, O 21·99% — und eine Reihe gemeinsamer chemischer und physikalischer Eigenschaften besaßen, die sich aber auch insbesondere physiologisch vor allen anderen chemischen Verbindungen auszeichneten. In der unbelebten Natur kamen sie gar nicht vor und spotteten auch aller Anstrengungen der Chemiker, sie zu erkennen oder gar aufzubauen, dagegen bildeten sie bei allen Tieren und Pflanzen den größten Teil der organischen Substanz des lebendigen Protoplasmas, sie bildeten den wichtigsten Bestandteil der Körper- und der Ernährungsflüssigkeiten der Tiere, und sie bildeten als Eiereiweiß bei den Vögeln, als Kleber etc. bei den Pflanzen den Stoff, aus dem der junge Embryo seine Gewebe aufbaute. Später fand man, daß im Tierkörper weitverbreitet Stoffe vorkommen, die in Zusammensetzung und Reaktionen mit den Eiweißkörpern nahe übereinstimmten, sich aber physikalisch — es waren feste Körper — von ihnen unterscheiden. Ihnen, den Gerüstsubstanzen der höheren Tiere, wurde der Name „Albuminoide", „eiweißähnliche Körper" zugewiesen. Eine weitere Ausdehnung erfuhr der Begriff,

---

[1]) Ich kann hier selbstverständlich nur eine ganz kurze Übersicht des für die Ernährungslehre Unentbehrlichen geben. Für alles weitere muß ich auf meine „Chemie der Eiweißkörper" verweisen, 2. Aufl., Braunschweig, Vieweg, 1904.

als man Körper kennen lernte, die aus der Verbindung eines Eiweißkörpers mit einem anderen chemischen Körper, einer „prosthetischen Gruppe“ [1]), bestanden; man nannte sie Proteide. Alle diese Körper kamen nur in der Natur vor, und es bedeutete einen gewaltigen Fortschritt, als Kühne in den Mittelpunkt der Eiweißchemie die Albumosen und Peptone schob. Darunter versteht man seitdem Körper, die durch die Verdauungsfermente oder andere spaltende Eingriffe aus den natürlichen Eiweißkörpern entstehen, die nach ihrer Zusammensetzung und ihren Reaktionen auch noch Eiweißkörper sind, die aber keinen Kolloidcharakter tragen und daher der Untersuchung unvergleichlich viel zugänglicher sich erweisen. Aber auch die Peptone waren noch zu kompliziert, und die Eiweißchemie kam erst weiter, als man von jeder physiologischen Beziehung absah und mit rein chemischen Mitteln an die faßbaren kristallinischen Spaltungsprodukte heranging, die zum Teil schon Liebig gekannt hatte, deren Untersuchung aber erst seit Drechsels Entdeckung der Eiweißbasen in Schwung kam. Die moderne Eiweißchemie beruht auf den Untersuchungen von Kossel und von Emil Fischer über die einfachen Spaltungsprodukte der Eiweißkörper. [2])

Wenn man Eiweißkörper mit siedenden Säuren oder Alkalien oder mit überhitztem Wasserstoff behandelt, so zerfallen sie in eine Anzahl Aminosäuren. Sie sind alle α-Aminosäuren und, soweit möglich, alle optisch aktiv. Es sind die folgenden:

1. Glykokoll oder Glyzin, $C_2H_5NO_2$, Aminoessigsäure. Es hat bekanntlich folgenden Bau:

$$\begin{array}{c} NH_2 \\ | \\ H\text{—}C\text{—}COOH, \\ | \\ H \end{array}$$

ist also die einfachste Aminosäure, und seine Eigenschaften, z. B. die, zugleich Säure und Base zu sein, sind typisch für alle anderen Eiweißspaltungsprodukte, die sich ja dadurch von ihm ableiten, daß ein Wasser-

---

[1]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1891, S. 181; 1893, S. 157. — [2]) Für alle Einzelheiten muß ich auf meine „Chemie der Eiweißkörper“, Braunschweig 1904, verweisen. Die Arbeiten Kossels und seiner Mitarbeiter Kutscher, Gulewitsch, Patten, Dakin, Herzog, Lawrow, Hart, Goto, Haslam, Wetzel, Wakeman, Riesser, Pringle, Weiss und Inagaki stehen Zeitschr. f. physiol. Chem. von Bd. 22 ab. Zusammenfassungen Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 3214 (1901) und Biochem. Zentralbl., Bd. 5 (1906). E. Fischer hat seine und seiner Mitarbeiter, insbesondere Abderhaldens Untersuchungen bis Ende 1905 zusammengefaßt in den „Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteinstoffe“, Berlin 1906. Sie stehen teils auch in der Zeitschr. f. physiol. Chem. von Bd. 33 ab, teils in den Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch. von 1899 an. Seitdem sind noch eine große Reihe von Arbeiten dazugekommen, die an beiden Orten stehen.

stoff an dem Kohlenstoffatom durch irgend ein Radikal ersetzt ist. Glykokoll schmeckt süß. Im Säugetierorganismus bildet es Ester mit Benzoesäure und Cholalsäure; so entstehen Hippursäure und Glykocholsäure. — Glykokoll kommt in den meisten Eiweißkörpern vor, meist aber in geringer Menge. Reichlich enthält es unter anderem der Leim. Es fehlt z. B. im Kasein und Hämoglobin.

2. Alanin, $C_3H_7NO_2$, Aminopropionsäure. Das Alanin ist, wie wir seit E. Fischer wissen, ein sehr allgemein verbreitetes Eiweißspaltungsprodukt und erregt darum unser besonderes Interesse, weil Alaninderivate auch sonst in der Chemie und Physiologie der Eiweißkörper eine hervorragende Rolle spielen, wie folgende Formeln zeigen:

CH_3	CH_2OH	CH_2SH	CH_3
|	|	|	|
$HCNH_2$	$HCNH_2$	$HCNH_2$	$HCOH$
|	|	|	|
COOH	COOH	COOH	COOH
Alanin	Serin	Zystein	Fleischmilchsäure.

Zwei weitere Eiweißspaltungsprodukte, das Serin und das Zystein — das direkt aus dem Eiweiß entstehende Zystin besteht aus zwei Molekülen Zystein — und die im lebenden Körper auftretende Fleischmilchsäure stehen also in nächster Beziehung zum Alanin. Ferner leiten sich vom Alanin 4 zyklische Derivate des Eiweißes ab:

Phenyl-Alanin,
Oxyphenyl-Alanin oder Tyrosin,
Indol-Alanin oder Tryptophan,
Imidazol-Alanin oder Histidin.

Alanin schmeckt süß und ist rechtsdrehend. Derivate im Körper sind außer den genannten nicht sicher bekannt. Aber die nahe Verwandtschaft zur Milchsäure läßt eine Beziehung zur Kohlehydratbildung schon chemisch möglich erscheinen, und sie ist physiologisch nachgewiesen.

3. Serin, $C_3H_7NO_3$, Oxy-Alanin, α-Amino-β-Oxypropionsäure. Es wurde 1865 von Cramer unter den Spaltungsprodukten der Seide entdeckt, neuerdings von Emil Fischer als ein sehr allgemeines Eiweißspaltungsprodukt erkannt. Es schmeckt süß, in wässeriger Lösung dreht es nicht, ist aber optisch aktiv.[1]) Auch Serin könnte Beziehung zu den Kohlehydraten haben.

4. Zystin, $C_6H_{12}O_4N_2S_2$, α-Diamino-β-dithiodilaktylsäure. Nachdem Zystin früher nur gelegentlich und in kleiner Menge beobachtet war, hat es Mörner[2]), kurz nach ihm auch Embden[3]) als regelmäßiges und reich-

---

[1]) Vgl. Emil Fischer und K. Raske, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **40**, 3717 (1907). — [2]) K. A. H. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem., **28**, 575 (1899). — [3]) G. Embden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **34**, 207 (1901).

lich vorkommendes Eiweißspaltungsprodukt erkannt. Wie Baumann[1]) ermittelt hat und in einem Punkte Friedmann[2]) berichtigte, kommt dem Zystin folgende Konstitution zu:

```
H2C — S — S — C—H2
 |             |
HC—NH2    H2N—C—H
 |             |
COOH        HOOC
```

Es besteht also aus 2 Molekülen Zystein und dies ist Aminothiomilchsäure, steht also dem Alanin und besonders dem Serin sehr nahe. Das Zystin ist wahrscheinlich das einzige schwefelhaltige Spaltungsprodukt der Eiweißkörper und die gelegentlich sonst gefundenen, Zystein und Thiomilchsäure, sind sekundär entstanden. Die meisten der natürlich vorkommenden Eiweißkörper enthalten Zystin und damit Schwefel, aber in sehr verschiedener Menge; am schwefelreichsten sind die Hornsubstanzen, die Keratine, die 3·4—5·4% Schwefel, d. h. bis gegen 20% Zystin enthalten, am schwefelärmsten sind Hämoglobin, Elastin, Kasein und einige Pflanzeneiweiße, schwefelfrei sind die Protamine. — Interessant ist das Verhalten des Zysteins, Zystins und damit der Eiweißkörper, wenn man sie mit Alkali kocht: ein Teil des Schwefels wird als Schwefelwasserstoff abgespalten, erscheint also als Schwefelnatrium, Schwefelblei etc., ein anderer wird oxydiert. Dies Verhalten führte früher zu der Annahme mehrerer Bindungen des Schwefels im Eiweiß. — Das Zystin ist die Muttersubstanz des Taurins, das als Taurocholsäure mit der Galle ausgeschieden wird. Der größte Teil verläßt aber den Körper im Harn vollständig oxydiert als Schwefelsäure, daneben kommen geringe Mengen anderer schwefelhaltiger Verbindungen im Harn vor, darunter Diäthylmethylsulfiniumhydroxyd[3]), das jedenfalls auch vom Zystin abstammt.

5. Phenylalanin, $C_9H_{11}NO_2$, Phenylaminoproprionsäure. Wie die beiden folgenden gehört es der aromatischen Reihe an und leitet sich vom Alanin ab, indem das eine Wasserstoffatom durch C_6H_6 ersetzt wird. Es ist eines der verbreitetsten Eiweißspaltungsprodukte. Im Säugetierorganismus wird es unter pathologischen Bedingungen zu Uroleuzinsäure und Homogentisinsäure (Vorlesung 20). Es ist die Muttersubstanz der nicht hydroxylierten aromatischen Produkte, die bei der Fäulnis entstehen, der Phenylessigsäure, des Phenyläthylamins etc. — Phenylalanin schmeckt süß, es ist linksdrehend.

---

[1]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., 8, 299 (1884). — [2]) E. Friedmann, Hofmeisters Beitr., 3, 1 (1902). — [3]) E. Drechsel, Zentralbl. f. Physiol., 10, 529 (1896); C. Neuberg und Grosser, ibid., 19, 316 (1905).

6. Tyrosin, $C_9H_{11}NO_3$, p-Oxyphenylaminopropionsäure. Längst bekanntes und wegen seiner Schwerlöslichkeit, seiner charakteristischen Kristallform und seiner charakteristischen Reaktionen (Millon, Piria, Mörner, Bertrand) leicht nachweisbares Spaltungsprodukt. Es wird im Stoffwechsel wie das vorige gelegentlich als angeborene Mißbildung zu Uroleuzin- und Homogentisinsäure, wobei also neben der Oxydation an zwei Stellen des Benzolringes eine Reduktion der ursprünglich vorhandenen Hydroxylgruppe statthat. Es ist die Muttersubstanz des Phenols, Kresols und der Oxymandelsäure, die bei der Eiweißfäulnis als deren Produkte im Darm und, an Schwefelsäure gebunden, im Harn auftreten.

7. Tryptophan, $C_{11}H_{12}N_2O_2$, Indolaminopropionsäure. Unter dem Namen Tryptophan oder Proteinochrom längst bekanntes Spaltungsprodukt, dessen Konstitution aber erst Hopkins und Cole[1]) ermittelt haben. Es ist die Muttersubstanz des Indols und Skatols, die bei der Fäulnis und bei der Kalischmelze aus Eiweiß entstehen, des Harnindikans und der gelegentlich im Harn auftretenden Kynurensäure[2]) (γ-Oxychinolinkarbonsäure), sowie vielleicht auch der sich vom Pyrrol ableitenden Porphyrine, die dem roten Blutfarbstoff und dem grünen Chlorophyll zugrunde liegen.

8. Histidin, $C_6H_9N_3O_2$, Imidazolalanin. Die Base wurde von Kossel[3]) entdeckt und ihre Konstitution in seinem Laboratorium von Pauly[4]) ermittelt, dann von Knoop und Windaus[5]) durch die Synthese bestätigt. Das Histidin ist eine starke Base; es ist linksdrehend. Seine Konstitution läßt Beziehungen zu den Kohlehydraten und den Nukleinsäurederivaten möglich erscheinen.

9. Asparaginsäure, $C_4H_7NO_4$, Aminobernsteinsäure. Sie ist eine zweibasische Säure. Sie wurde zuerst in Pflanzeneiweißen gefunden, später aber auch aus den meisten anderen Eiweißkörpern dargestellt. Das sich von ihr ableitende Asparagin, das Asparaginsäureamid, spielt im Pflanzenstoffwechsel eine erhebliche Rolle. Asparaginsäure dreht links; sie schmeckt stark sauer und nicht süß.

10. Valin, $C_5H_{11}NO_2$, α-Aminoisovaleriansäure.[6]) Aminovaleriansäure oder Valin wurde zuerst von Schulze in keimenden Pflanzen, dann von Kossel als Spaltungsprodukt eines Protamins, endlich von E. Fischer als sehr verbreitetes Spaltungsprodukt nachgewiesen. Sie ist rechtsdrehend. Valin kann als Derivat der Isovaleriansäure Beziehung zur Azetonkörper-

---

[1]) F. G. Hopkins u. S. W. Cole, Journ. of Physiol., **27**, 418 (1901); **29**, 451 (1903); A. Ellinger, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **39**, 2515 (1906); **40**, 3029 (1907). — [2]) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem., **43**, 325 (1904). — [3]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **22**, 176 (1896). — [4]) Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 508 (1904). — [5]) F. Knoop u. A. Windaus, Hofmeisters Beiträge, **7**, 144 (1905); F. Knoop, ibid., **10**, 111 (1907). — [6]) E. Fischer, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **39**, 2320 (1906).

bildung haben. Hefe macht aus dem Valin Isobutylalkohol, einen der Bestandteile des Fuselöls.[1])

11. Ornithin, $C_5H_{12}N_2O_2$, α, δ-Diaminovaleriansäure. Starke Base, die sich im Unterschiede von dem Valin von der normalen Valeriansäure ableitet, also eine unverzweigte Kohlenstoffkette besitzt. Das Ornithin wurde 1877 von Jaffé im Vogelharn entdeckt; als Eiweißspaltungsprodukt wurde es erst durch die Aufklärung der Konstitution des Arginins bekannt. Denn bei der Säurespaltung des Eiweiß tritt Ornithin nicht als solches auf, sondern immer in Verbindung mit Harnstoff als Arginin. Das Arginin aber ist von Kossel, der eine exakte Bestimmungsmethode dafür schuf, als das verbreitetste unter allen Eiweißspaltungsprodukten erkannt worden. In der Natur kommt kein argininfreier Eiweißkörper vor. Weiteres beim Harnstoff. — Durch den Stoffwechsel der Bakterien, vielleicht auch durch den tierischen Stoffwechsel entsteht aus dem Ornithin durch Abspaltung der Karboxylgruppe das Tetramethylendiamin oder Putrescin:

$$\begin{array}{l} CH_2NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CHNH_2 \\ | \\ COOH \end{array} - CO_2 = \begin{array}{l} CH_2NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2NH_2 \end{array}$$

12. Glutaminsäure, $C_5H_9NO_4$, Aminoglutarsäure, Aminobrenzweinsäure. Sie ist wie die Asparaginsäure eine zweibasische Säure und hat wie das Ornithin eine unverzweigte Kohlenstoffkette. Sie ist rechtsdrehend, schmeckt schwach sauer und nicht süß. Glutaminsäure kommt in mehreren der wichtigsten Nahrungseiweiße in sehr großer Menge vor; durch die Schwerlöslichkeit ihres salzsauren Salzes in Salzsäure ist sie relativ leicht zu isolieren, und ist daher zur Entscheidung von Stoffwechselfragen benutzt worden. Die stickstofffreie Glutarsäure hat besondere Beziehungen zum Zuckerstoffwechsel.[2])

13. Prolin, $C_5H_9NO_2$, α-Pyrrolidinkarbonsäure. Von E. Fischer als sehr allgemeines Eiweißspaltungsprodukt entdeckt.

14. Oxyprolin, $C_5H_9NO_3$, Oxy-α-Pyrrolidinkarbonsäure. Auch dies ist von E. Fischer in einer großen Reihe von Eiweißkörpern entdeckt worden. — Beide Pyrrolderivate sind linksdrehend und schmecken süß.

15. Leucin, $C_6H_{13}NO_2$, Aminokapronsäure. Das Leuzin ist eines der ältesten, und seit Kühne es als Verdauungsprodukt erkannte, neben

---

[1]) F. Ehrlich, Chem. Zentralbl., 1905, II, 156; Biochem. Zeitschr., 2, 5 (1906). — [2]) J. Baer u. L. Blum, Hofmeisters Beitr., 10, 80 (1907).

dem Tyrosin das populärste der Eiweißspaltungsprodukte. Doch ist seine Reindarstellung erst spät gelungen, was darin seinen Grund hat, daß im Eiweiß zwei Leuzine vorkommen, die beide α-Aminoisokapronsäuren sind. Das länger bekannte, anscheinend in größerer Menge vorkommende ist Dimethylaminobuttersäure, hat also eine am 4. Kohlenstoffatom sich verzweigende Kohlenstoffkette; es ist linksdrehend. Oxydiert man Eiweiß bei saurer Reaktion mit Wasserstoffsuperoxyd, so entsteht aus dem Leuzin Isovaleraldehyd[1], und es steht auf diese Weise vielleicht in Beziehung zu der Azetonbildung. Durch Hefe entsteht aus ihm der Gärungsamylalkohol, der Hauptbestandteil des Fuselöls.[2]) Daneben existiert aber, wie F. Ehrlich[3]) gefunden hat, auch ein anderes, das er Isoleuzin nennt. Es ist Methyläthylaminopropionsäure, enthält also außer dem allen Aminosäuren gemeinsamen noch ein weiteres asymmetrisches Kohlenstoffatom. Es ist rechtsdrehend. Durch Hefe wird dieselbe Umwandlung bewirkt wie bei dem anderen Leuzin und dem Valin. Es werden die endständige Karboxyl-, wie die Aminogruppe abgestoßen und das folgende, das α-Kohlenstoffatom oxydiert, so daß der d-Amylalkohol entsteht. Es entstehen also aus dem Valin, dem Leuzin und dem Isoleuzin die drei Alkohole, die um 1 Kohlenstoff ärmer sind.

CH_3 CH_3 \ / CH | $CHNH_2$ | $COOH$
Valin

CH_3 CH_3 \ / CH | CH_2 | $CHNH_2$ | $COOH$
Leuzin

CH_3 CH_3 \ / CH_2 \ / CH | $CHNH_2$ | $COOH$
Isoleuzin

werden zu

CH_3 CH_3 \ / CH | CH_2OH
Isobutylalkohol

CH_3 CH_3 \ / CH | CH_2 | CH_2OH
Isoamylalkohol

CH_3 CH_3 \ / CH_2 \ / CH | CH_2OH
aktiver Amylalkohol.

Diese drei Alkohole bilden zusammen das Fuselöl, das also nicht aus Zucker entsteht, sondern im Eiweißumsatz der Hefe seinen Ursprung hat.

---

[1]) C. Neuberg und F. Blumenthal, Hofmeisters Beiträge, **2**, 238 (1902); A. Orgler, ibid., **1**, 583 (1902). — [2]) F. Ehrlich, Chem. Zentralbl., 1905, II, 156. — [3]) F. Ehrlich, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **37**, 1809 (1904); Chem. Zentralbl., 1905, II, 156; Biochem. Zeitschr., **2**, 61 (1906); Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **40**, 1027 (1907).

Soweit untersucht, kommen die beiden Leuzine stets gemeinsam vor und sind schwer zu trennen; die vielen Widersprüche in den älteren Angaben erklären sich offenbar dadurch, daß man meist Gemenge der zwei Körper vor sich gehabt hat. — In den meisten für den Stoffwechsel stark in Betracht kommenden Eiweißen ist Leuzin das in größter Menge vorhandene Spaltungsprodukt.

16. Lysin, $C_6H_{14}N_2O_2$, α, ε-Diamino-n-kapronsäure. Es wurde 1891 von Drechsel als erstes basisches Spaltungsprodukt gefunden und ist seitdem von Kossel als ein sehr verbreiteter und durch Kossels Methodik gut nachweisbarer Körper erkannt worden. Vom Leuzin unterscheidet sich das Lysin außer durch die 2. am letzten Kohlenstoffatom der Reihe stehende NH_2-Gruppe noch dadurch, daß es nicht wie das Leuzin eine verzweigte, sondern eine gerade Kohlenstoffkette besitzt. — Das Lysin ist die Muttersubstanz des Pentamethylendiamins oder Kadaverins, das aus ihm in analoger Weise entsteht, wie das Putreszin aus dem Ornithin.

17. Harnstoff, $CO(NH_2)_2$, das Diamid der Kohlensäure. Drechsel hat 1889 die Enstehung von Harnstoff durch einfache Spaltung von Eiweiß zuerst gesehen. Sie wurde verständlich durch die Aufklärung der Konstitution des Arginins, das Guanidin-Aminovaleriansäure[1]) ist:

$$\begin{array}{c} NH_2 \\ | \\ H_2N—C=N—CH_2—CH_2—CH_2—\overset{\displaystyle NH_2}{\overset{|}{\underset{\displaystyle H}{C}}}—COOH \end{array}$$

Kocht man Arginin mit starken Alkalien, so zerfällt es unter Wasseraufnahme an der punktierten Stelle in Harnstoff und Ornithin. — Durch Kossels Untersuchungen ist das Arginin zu einem der bestgekannten Spaltungsprodukte geworden, das von allen am verbreitetsten ist. Die natürlich vorkommenden Eiweißkörper enthalten alle Arginin, also Harnstoff, allerdings in wechselnder Menge. Kossel gibt umstehende Tabelle:

Von 100 *g* Stickstoff können durch direkte Spaltung zu Harnstoff werden vom

Clupein (Heringssperma)	44 *g* N	Leim	4·7 *g* N
Sturin (Störsperma) .	32 „ „	Syntonin (Muskelfleisch, Rind)	2·5 „ „
Histon (Kabeljausperma)	8 „ „	Kasein (Kuhmilch) . . .	2·4 „ „
Histon (Thymus) . . .	7 „ „	Weizeneiweiß . . .	2·2—1·4 „ „
Edestin (Hanfsamen) .	7 „ „	Zein (Mais)	0·9 „ „

[1]) E. Schulze und E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem., **26**, 1 (1898); Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **30**, 2879 (1897); **33**, 3191 (1899); E. Fischer, ibid., **34**, 454 (1901).

Die Harnstoffmenge, die dergestalt durch direkte Abspaltung aus dem Eiweiß entstehen kann, ist also bei einigen Eiweißkörpern groß. Freilich gehören die wichtigeren Nahrungseiweiße nicht dazu, hier muß fast der gesamte Harnstoff synthetisch entstehen.

Noch auf eine andere Beziehung weist die Formel des Arginins hin [1]: im Arginin wie im Histidin, dem Imidazol-Alanin, stehen an mehreren Stellen Stickstoff- zwischen Kohlenstoffatomen, eine Konfiguration, die sonst hauptsächlich den aus der Nukleinsäure hervorgehenden Basen zukommt. Nun sind aber viele der Kerneiweiße, die Histone und Protamine, besonders reich an Arginin und Histidin, so daß diese Atomgruppierung für die Kernsubstanzen charakteristisch zu sein scheint.

18. Ammoniak, NH_3. Daß die meisten Eiweißkörper bei den verschiedensten Spaltungen Ammoniak liefern, hat wohl zuerst Nasse gesehen und es ist seitdem vielfach bestätigt worden; aber über die Menge besteht keine Klarheit, da sich in dem Gemenge der Spaltungsprodukte anscheinend Körper finden, die sekundär auf relativ geringe Eingriffe Ammoniak abgeben.

Die vorstehend genannten 18 Körper sind sichere primäre Produkte der Eiweißspaltung, aber es sind schwerlich schon alle. E. Fischer fand gelegentlich Aminobuttersäure [2], E. Fischer [3]) und Skraup [4] einen Körper von den Eigenschaften einer Diamino-trioxy-dodekansäure, Otori [5] fand im Pseudomucin und vielleicht auch in anderen Eiweißen Guanidin. E. Fischer [3] vermutet die Existenz von noch weiteren höhermolekularen Körpern und von noch weiteren Oxysäuren neben dem Serin, der Aminooxypropionsäure. Die in größerer Menge vorkommenden und vor allem die physiologisch eine Rolle spielenden scheinen mit den angeführten Spaltungsprodukten indessen erschöpft zu sein.

Alle übrigen Körper, die sonst aus dem Eiweiß hervorgehen können, entstehen erst sekundär aus diesen primären Spaltungsprodukten. So wird durch schmelzendes Kali oder durch Fäulnis Ammoniak abgespalten und die Aminosäuren werden zu den entsprechenden Fettsäuren, Leuzin und Alanin zu Kapronsäure und Propionsäure etc.; so wird durch dieselben Prozesse bei den aromatischen Verbindungen die Seitenkette wegoxydiert, so daß Indol, Phenol und andere Benzolderivate entstehen u. a. m. Die physiologisch wichtigeren dieser sekundären Produkte sind im Vorher-

---

[1] A. Kossel, Biochem. Zentralbl., **5** (1906). — [2] E. Fischer und A. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 177 (1901); ibid., **35**, 70 (1902). — [3] E. Fischer, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., 1906; E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, 540 (1904). — [4] Skraup, Zeitschr. f. physiol. Chem., **37**, 1596 (1904). — [5] J. Otori, Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, 453; **43**, 74 (1904).

gehenden mit aufgeführt. Bei der Säurespaltung bilden sich aus den Kohlehydraten, die in manchen Eiweißen enthalten sind, aus dem Lysin, dem Tryptophan und vielleicht auch aus Tyrosin eigentümliche Körper, die dunkle Farbe haben, reich an Kohlenstoff und arm an Sauerstoff und Stickstoff sind und anscheinend den Pyrrolring enthalten. Analoge Körper, die nur natürlich stickstofffrei sind, entstehen aus den Kohlehydraten, wenn man sie mit starken Säuren oder Alkalien behandelt (Karamelbildung). Die dunklen Stoffe aus Eiweißen oder Zuckern nennt man Humine, die speziell aus dem Eiweiß hervorgehenden Melanoidine.[1]) Physiologische Bedeutung kommt diesen Produkten nicht zu, doch ist es wichtig, zu wissen, daß bei der Säurespaltung Kohlehydrate und Tryptophan meist ganz, Lysin und Tyrosin zum Teil zugrunde gehen, und daß auf diese Weise ein erhebliches Moment der Unsicherheit in die Bestimmung dieser Spaltungsprodukte kommen kann. Auch bei Stoffwechselversuchen, bei denen man alle Spaltungsprodukte verfüttern will, ist diese Zerstörung einiger Körper zu beachten.

Meine Herren! Sie sehen, daß die primären Spaltungsprodukte, mit Ausnahme natürlich des Harnstoffs und des Ammoniaks, alle Aminosäuren sind, und zwar sind sie alle α-Aminosäuren, sie haben alle die Gruppe

$$\cdots\cdot\overset{\displaystyle NH_2}{\underset{\displaystyle H}{C}}—COOH,$$

die NH_2-Gruppe steht also an dem der Karboxylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom, die NH_2- und die COOH-Gruppen sitzen an demselben Kohlenstoffatom. Diese Konstellation ermöglicht einmal die Zusammenfügung der einzelnen Aminosäuren zu Eiweiß und eiweißähnlichen Körpern, wovon ich später sprechen werde, und sie bedingt zweitens den eigentümlichen dreifachen Charakter aller dieser Körper als

1. neutrale Körper,
2. Säuren,
3. Basen.

---

[1]) L. v. Udransky, Zeitschr. f. physiol. Chem., **11**, 537 (1887); **12**, 33 (1887); F. Hoppe-Seyler, ibid., **13**, 66 (1889); O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **39**, 1 (1897); E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 347 (1901); L. Langstein, ibid., **31**, 49 (1900); F. Samuely, Hofmeisters Beitr., **2**, 355 (1902); F. G. Hopkins und S. W. Cole, Journ. of Physiol., **27**, 418 (1901).

Das Glykokoll — und die anderen Aminosäuren, seine Derivate, verhalten sich nicht anders — ist nach der Bezeichnung von Bredig[1]) ein amphoterer Elektrolyt, kann also sowohl H- wie OH-Ionen abspalten. Die gleichzeitige Anwesenheit der sauren und der basischen Gruppe schwächt deren Charakter soweit ab, daß solche amphotere Elektrolyte zwar wirkliche Basen und Säuren sind, aber sehr schwache Basen und sehr schwache Säuren. Sie unterliegen daher einer weitgehenden „hydrolytischen Dissoziation". „Darunter versteht man bekanntlich die Zerlegung eines Salzes durch die Ionen des Wassers. Ist beispielsweise Salzsäure, also eine starke Säure in äquivalenten Mengen mit Natronlauge, also einer starken Base, in Wasser gelöst, so neutralisieren sie sich gegenseitig, es entsteht ein neutral reagierendes Salz. Diesem Prozeß wirkt nun aber ein zweiter entgegen. Das Wasser enthält, wenn auch in geringer Anzahl, H- und OH-Ionen, es ist selbst je nachdem eine schwache Säure oder Base und ist daher bestrebt, das gebildete Salz wieder zu zerlegen. Besitzen nun die Säure sowohl wie die Base eine hohe Affinität zueinander, so kommt dieser zweite, der Neutralisation entgegenwirkende Prozeß nicht zum Vorschein, die Lösung reagiert tatsächlich neutral. Anders hingegen, wenn die Base nicht Natronlauge ist, sondern eine so schwache Base, wie es die Aminosäuren sind, so daß neben ihrer geringen Stärke die basische Eigenschaft des Wassers ins Gewicht fällt. In diesem Falle wird nur mehr ein Teil des Salzes als solches vorhanden sein, der andere Teil aber in Säure und Base zerfallen, indem die H-Ionen des Wassers sich mit dem sauren, die OH-Ionen mit dem basischen Bestandteil des Salzes verbinden. Das Salz wird also durch das Wasser zerlegt, d. h. „hydrolytisch dissoziiert". Die durch Hydrolyse frei gewordenen Bestandteile des Salzes verhalten sich nun aber verschieden: Die starke Salzsäure zerfällt zum größten Teil in ihre Ionen H und Cl, die schwachbasische Aminosäure spaltet nur wenig OH-Ionen ab und ist in der Hauptsache undissoziiert vorhanden. Beim umgekehrten Falle, bei dem Salz der Aminosäure als Säure etwa mit Natronlauge, wird durch hydrolytische Dissoziation Aminosäure und Natronlauge frei, die als starke Base zum größten Teil in ihre Ionen zerfällt."[2])

So kommt es, daß Salze einer schwachen Base mit einer starken Säure nicht nur auf Indikatoren sauer reagieren, sondern reichlich H-Ionen enthalten, also wirklich sauer sind, trotzdem daß Base und Säure in äquivalenten Mengen vorhanden sind. So kommt es, daß, wie Ihnen ja geläufig

---

[1]) G. Bredig, Zeitschr. f. Elektrochemie, 1899, Nr. 2; Zeitschr. f. physiol. Chemie, **36**, 546 (1901); Hantzsch, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., 1899–1902; H. Lunden, Zeitschrift f. physikal. Chemie, **54**, 532 (1906); vor allem: M. Siegfried, ibid., **45**, 252; seine Schüler: W. Neumann: ibid., **45**, 216; A. Kanitz, ibid., **47**, 476 (1906). — [2]) W. Erb, Zeitschr. f. Biol., **41**, 309 (1901).

ist, Soda, CO_3Na_2, der Formel nach ein neutrales Salz ist und doch stark alkalisch reagiert, oder daß $FeCl_3$, Eisenchlorid, sauer reagiert, trotzdem Eisen und Salzsäure sich ja mit ihren Valenzen neutralisieren müßten. So verhalten sich nun auch die Aminosäuren, nur daß bei ihnen die Komplikation durch ihre Doppelnatur hinzukommt. Glykokoll kann daher in 3 Modifikationen exstieren:

1. H_2NCH_2COOH. Reagiert neutral.

2. $HCl.H_2NCH_2COOH$. Reagiert stark sauer; titriert man es mit Natronlauge, so geht es über in $NaCl + H_2NCH_2COOH$ und man erhält mit den üblichen Indikatoren eine Azidität, als wäre das Glykokoll neben der Salzsäure gar nicht vorhanden. Die Existenz des salzsauren Glykokolls kann man nur mit physikalischen Mitteln oder dadurch nachweisen, daß man beim Titrieren Indikatoren benutzt, die umschlagen, bevor die hydrolytische Dissoziation einsetzt; nur sie lassen die Neutralisation der Salzsäure durch das Glykokoll erkennen.

3. $H_2NCH_2COO.Na$. Reagiert stark alkalisch, auf die gewöhnlichen Indikatoren so stark, als sei das Glykokoll überhaupt nicht da.

Die hydrolytische Dissoziation ist nicht immer gleich, sondern wechselt je nach der Konzentration der Lösung und der relativen Menge beider Bestandteile. 1 *g* Glykokoll kann in maximo 0·46 *g* Salzsäure und 0·5 *g* Natronlauge neutralisieren, die in Wirklichkeit neutralisierte Menge aber bleibt oft sehr bedeutend hinter diesem Maximum zurück, sie zu bestimmen ist nur mit physikalischen Methoden möglich, die in komplizierten Gemengen oft unverwendbar sind.

Meine Herren! Ich bin auf diese Dinge absichtlich etwas ausführlicher eingegangen, weil sie für viele physiologische Untersuchungen von Bedeutung sind. Denn genau wie die Aminosäuren verhalten sich, wie Sie bald hören werden, die aus ihnen hervorgegangenen Eiweißkörper. In allen eiweißhaltigen Flüssigkeiten können erhebliche Mengen von Säuren und Basen durch die Eiweißkörper gebunden werden. Von der Neutralisierung der Salzsäure des Magensaftes durch die Eiweißkörper der Nahrung und die Albumosen und Peptone der Pepsinverdauung habe ich schon gesprochen. Genau so sind im Blut sowohl Natron wie vor allem Kohlensäure und etwa vorübergehend im Blute auftretende Säuren oder Basen des intermediären Stoffwechsels, Nukleinsäure etc., an die Eiweißkörper gebunden und dadurch oft schwer nachweisbar. — Die Kohlensäure kann dabei, wie Siegfried[1]) gefunden hat, nicht nur mit der basischen Valenz der Aminosäure ein Salz bilden, sondern sie wird entionisiert und es entsteht eine Karbaminsäure, z. B. die Glykokollkarbonsäure:

---

[1]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **44**, 85; **46**, 401 (1905).

$$
\begin{array}{l}
H_2C—NH—COOH \\
\;\;| \\
COOH
\end{array}
$$

Diese Karbonsäuren der Aminosäuren, der Peptone und der Eiweißkörper können nun ihrerseits mit Basen Salze bilden, es können auf diese Weise erhebliche Mengen von kohlensaurem Kalk oder Baryt von eiweiß- oder aminosäurenhaltigen Flüssigkeiten in Lösung gehalten werden. Die Salze dieser Karbonsäuren sind wieder stark dissoziiert; wieviel Kohlensäure die Aminosäuren binden, das hängt außer von der Temperatur von der Menge der vorhandenen Kohlensäure und des gleichzeitig vorhandenen Alkalis ab. Damit ist ein neues Element der Unsicherheit in der Bestimmung der Reaktion von eiweiß- und kohlensäurehaltigen Flüssigkeiten gegeben. Eine solche Lösung zu titrieren, ist selbstverständlich unmöglich, und Blut und Gewebssaft sind solche Lösungen. Früher hat man diese Verhältnisse nicht durchschaut und das ist daran schuld gewesen, daß solange von einer stark alkalischen Reaktion der Gewebe die Rede war, auf deren Vorhandensein die weitgehendsten Theorien sich aufbauten. Wir wissen heute[1]), daß die wirkliche, auf dem Vorhandensein von Hydroxylionen beruhende Alkaleszenz der Körpergewebe äußerst schwach ist, daß die Reaktion der Gewebe und des Blutes vielmehr um den Neutralisationspunkt schwankt. Am nächsten kommt man wohl der Wirklichkeit, wenn man sagt: die Reaktion entspricht überall im Körperinnern einer mit Kohlensäure übersättigten Alkalilösung. Daß diese Reaktion trotz der fortwährenden Bildung und Zufuhr saurer und alkalischer Körper doch immer wieder erreicht wird, das ist das Verdienst der Doppelnatur der Eiweißkörper.

In der geschilderten Weise gleichzeitig Base und Säure sind alle Aminosäuren durch die $H_2N\underset{\vdots}{C}H — COOH$-Gruppe, aber einige von ihnen haben ja noch andere Gruppen. Die Asparagin- und Glutaminsäure sind stärkere Säuren, das Ornithin und das aus ihm hervorgegangene Arginin, das Lysin und das Histidin sind dagegen Basen; das Arginin ist so stark basisch, daß seine Säurenatur völlig verschwindet.[2]) Von besonderem Interesse sind die 3 Basen, einmal weil wir durch die Untersuchungen Kossels besonders gut über sie unterrichtet sind und sodann, weil sie in besonders großer Menge in den Eiweißkörpern des Zellkerns vorkommen, die durch diese Spaltungsprodukte einen ausgesprochen basischen Charakter erhalten und denen wir wohl mit Recht eine besondere physiologische Bedeutung zuschreiben. Man stellt sie als Diaminosäuren den neutralen und sauren Produkten, den Monoaminosäuren gegenüber.

---

[1]) H. Friedenthal, Zeitschr. f. allgem. Physiol., I; R. Höber, Pflügers Archiv, 81, 522 (1900); **99**, 572 (1903). — [2]) A. Kanitz, Zeitschr. f. physiol. Chem., **47**, 476 (1906).

Die Zusammenfügung der Aminosäuren zum Eiweißmolekül.

Meine Herren! Wie baut sich nun das Eiweißmolekül aus diesen Bruchstücken auf? Auch darüber wissen wir seit den letzten Jahren Bescheid. Die Aminosäuren hängen nämlich niemals mit ihren Kohlenstoffketten zusammen, sondern immer nur durch Vermittlung des Stickstoffs. Ein Stickstoff- hängt also immer mit zwei Kohlenstoffatomen zusammen, eine Bindung wie in den Imiden. Dabei besteht aber ein Unterschied: wir finden das eine Mal die Gruppe

$$\cdots \underset{H}{C} - \underset{H}{N} - \underset{H}{C}H \cdot \cdot ;$$

diese Bindung ist im Arginin verwirklicht, das, wie gesagt, Guanidinaminovaleriansäure ist. Das Arginin aber ist bisher in allen Eiweißkörpern gefunden. diese Bindung kommt also in allen Eiweißkörpern vor, in den argininreichen sogar mehrere Male. Vielleicht ist sie auch noch weiter verbreitet. Im anderen Falle steht an dem einen Kohlenstoffatom noch ein Sauerstoff, es liegt die Gruppe

$$\cdot \cdot \underset{\underset{O}{\|}}{C} - \underset{H}{N} - \underset{H}{C} \cdot \cdot$$

vor, d. h. es handelt sich um Säureamide. Und nun sind wieder zwei Fälle denkbar: die COOH-Gruppe einer Aminosäure kann sich unter Wasseraustritt entweder mit Ammoniak zu einem, dem Azetamid homologen Säureamid vereinigen:

$$R - COOH + NH_3 = RCO - NH_2.$$

Wenn diese Körper mit Säuren oder Alkalien verseift werden, so spalten sie Ammoniak ab, und dasselbe tun die Eiweißkörper. Ich habe Ammoniak ja oben unter den Spaltungsprodukten aufgeführt. Viel verbreiteter ist der zweite Fall: die COOH-Gruppe der einen Aminosäure reagiert in derselben Weise als Säureamid, aber nicht mit Ammoniak, sondern mit einem substituierten Ammoniak, nämlich der NH_2-Gruppe einer anderen Aminosäure, es kommt ein Säureamid zustande, das sich aus zwei Aminosäuren zusammensetzt, dabei aber selbst eine Aminosäure bleibt.

So entsteht aus zwei Molekülen Glykokoll oder Glyzin das Glyzylglyzin

$$H_2N\,CH_2\,CO - NH\,CH_2\,COOH,$$

aus zwei Molekülen Leuzin das Leuzylleuzin

```
H2N CH CO — NH CH COOH
     |            |
    CH2          CH2
     |            |
    CH           CH
   /  \         /  \
CH3    CH3   CH3    CH3
```

Diese aus 2 Aminosäuren bestehenden Säureamide hat im Anschluß an ältere Versuche von Curtius Emil Fischer entdeckt und Peptide genannt. Die Peptidbindung ist die weitaus häufigste im Eiweiß. Mit der Entdeckung der Peptide hat Emil Fischer im Prinzip die alte Frage nach der Struktur der Eiweißkörper gelöst. Denn er konnte weiterhin zeigen, daß nicht nur 2 Aminosäuren, sondern noch mehr sich aneinanderlegen können, wobei Polypeptide entstehen, und er konnte gemischte Di- und Polypeptide aus verschiedenen Aminosäuren aufbauen. Die derart synthetisch gewonnenen gemischten höheren Polypeptide stimmen in allem Wesentlichen mit den einfachsten Eiweißkörpern, den Peptonen, überein, und andrerseits entstehen durch vorsichtigen Abbau aus dem Eiweiß neben den früher allein bekannten, noch unaufgelösten Peptonen auch Dipeptide, die mit synthetisch gewonnenen identisch sind.[1] Die Eiweißkörper sind Polypeptide, die dadurch entstehen, daß sich α-Aminosäuren als Säureamide miteinander verbinden. Diese Struktur erklärt, daß die einzelnen Aminosäuren im Eiweißmolekül präformirt sind, und daß das Eiweißmolekül bei den verschiedenen Spaltungen immer wieder in die gleichen Spaltstücke, eben diese α-Aminosäuren, zerfällt, und sie erklärt ferner, daß die Eiweißkörper denselben Doppelcharakter haben wie die Aminosäuren: das Glyzylglyzin

$$H_2N\,CH_2\,CO - NH\,CH_2\,COOH$$

enthält ja gerade so gut wie das Glykokoll selbst eine NH_2-Gruppe und eine COOH-Gruppe. Ich habe nicht umsonst vorhin stark betont, daß alle Aminosäuren des Eiweißmoleküls α-Aminosäuren sind. Nur bei dieser benachbarten Stellung der zwei entgegengesetzten Gruppen ist die leichte Verkoppelung und die Erhaltung des Doppelcharakters beobachtet. — Ein Teil der Peptide zeigt auch die sogenannte Biuretreaktion, die seit lange als charakteristisch für die Eiweißkörper und ihre Derivate gilt. Sie besteht bekanntlich in einer Rotfärbung, die eintritt, wenn man zu der betreffenden Lösung Natronlauge und Kupfersulfat hinzusetzt. Ihren Namen hat sie von dem Biuret, der folgendermaßen gebaut ist:

$$HN\begin{matrix} \diagup CO\,NH_2 \\ \diagdown CO\,NH_2 \end{matrix}$$

und kommt solchen Körpern zu, die zwei oder mehr $CO\,NH_2$-Gruppen oder verwandte Gruppen in nächster Nachbarschaft enthalten.[2] Dies ist nun

[1]) E. Fischer und E. Abderhalden, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **39**, 2315 (1906); **40**, 3544 (1907). — [2]) Schiff, Ber. d. D. chem. Gesellsch., 29, 298 (1896); Liebigs Ann., 299, 236 (1897); 319, 300 (1901). — E. Fischer, Ber. d. D. chem. Gesellsch., 35, 1095 (1902).

bei den Peptiden und ihren Derivaten der Fall und ein großer Teil von ihnen gibt, wie gesagt, die Biuretreaktion ebensogut wie die natürlichen Eiweißkörper und ihre noch eiweißartigen Spaltungsprodukte, die Albumosen und Peptone. Ein Teil der Peptide und ebenso manche Peptone geben sie indessen nicht, ohne daß die Bedingungen ihres Eintretens oder Nichteintretens bereits ganz klar sind. Vor allem scheint bei sonst durchaus gleichartigem Bau des Moleküls durch bloßen Antritt bestimmter Gruppen die Biuretreaktion ausbleiben zu können, so daß wir ihre Bedeutung nicht überschätzen dürfen.

Meine Herren! Der einfachste Eiweißkörper wäre danach das Dipeptid Glyzylglyzin und es spricht viel für eine solche Definition. Ich möchte sie lieber etwas einschränken. Ich habe soeben neben der der CO—NH-Bindung noch die sauerstofflose Bindung erwähnt, die Ornithin und Harnstoff zu Arginin vereinigt; ich sagte Ihnen schon, daß alle natürlich vorkommenden Eiweißkörper Arginin enthalten, manche chemisch gut gekannten und physiologisch wichtigen Eiweißkörper und Peptone sind sogar besonders reich an Arginin. Man wird daher zweckmäßig mit Kossel auch die zweite Bindung als zum Eiweißbegriff erforderlich erklären und man wird Eiweißkörper also solche Polypeptide nennen, die Arginin enthalten. Endlich sei noch darauf hingewiesen, daß die natürlichen Eiweißkörper ebenso wie ihre Spaltungsprodukte alle optisch aktiv sind. Auch synthetisch hat E. Fischer schon eine ganze Reihe optisch aktiver Peptide dargestellt. Sie sind den natürlichen Peptonen am ähnlichsten.

Über das Prinzip des Eiweißaufbaues sind wir dergestalt unterrichtet, aber bisher auch nur über dieses. Es ist wohl möglich, daß die Peptone, die als letzte Produkte der Eiweißspaltung erscheinen, einfach Polypeptide sind, bestehend aus einer längeren oder kürzeren Reihe von aneinandergefügten Aminosäuren, und daß die Albumosen, die bei der Eiweißspaltung zunächst entstehen, eben solche Ketten, nur mit sehr viel größerer Gliederzahl sind. Emil Fischer hat relativ kurzgliedrige Polypeptide aufgebaut, die physikalisch völlig den Albumosen gleichen. Für die in der Natur vorkommenden Eiweißkörper, die eigentlichen Eiweißkörper im historischen Sinne, und vermutlich auch noch für viele der Albumosen und Peptone liegen dagegen offenbar kompliziertere Verhältnisse vor, die wir noch sehr wenig übersehen. Erstens sind nämlich die natürlichen Eiweißkörper, die Albumosen und mindestens ein Teil der Peptone vielbasische Säuren und vielsäurige Basen.[1]) Das kann zum Teil auf dem Vorhandensein der Asparagin-

[1]) J. Sjöqvist, Skandinav. Arch. f. Physiol., **5**, 277 (1894); **6**, 255 (1895); O. Cohnheim und H. Krieger, Zeitschr. f. Biol., **40**, 95 (1900); W. Erb, ibid., **41**, 309 (1901); K. Spiro und W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **26**, 233 (1898); M. Siegfried, ibid,. **38**, 259 (1903); **45**, 252 (1905); C. Borkel, ibid., **38**, 289 (1903); A. Kanitz, ibid., **47**, 476 (1906); W. Neumann, ibid, **45**, 216 (1905); E. Laqueur und O. Sackur, Hofmeisters Beitr., **3**, 193 (1902).

und Glutaminsäure einerseits, des Arginins, Ornithins, Lysins, Histidins und Ammoniaks andrerseits beruhen, aber auch die Existenz mehrerer Peptidketten mit mehreren Enden erscheint möglich. Zweitens aber zeigt sich die große Kompliziertheit des Eiweißaufbaues bei der Spaltung der Eiweißkörper. Bei jeder Zerlegung des Eiweißes, besonders aber bei den fermentativen, beobachtet man kein gleichmäßiges Zerfallen, sondern einen stufenweisen Abbau, der es als sehr möglich erscheinen läßt, daß die verschiedenen Teile des Eiweißmoleküls nicht nur durch die Konfiguration des Gesamtmoleküls sich unterscheiden, sondern daß auch neben der Peptidbindung noch andere Bindungen vorliegen. Vor allem muß man sich wohl denken, daß die einzelnen Peptidketten in irgend einer besonderen Weise nun ihrerseits zu größeren Komplexen vereinigt sind. Das Pepsin löst nur diese Ketten voneinander, die anderen Fermente zerlegen die durch das Pepsin entstandenen Komplexe in Aminosäuren; bei der Pepsinwirkung ist eine Änderung des Brechungsvermögens der Flüssigkeit nicht zu beobachten[1]), so daß der physikalische Charakter der Lösung ungeändert bleibt, bei der Trypsin- und der Säurespaltung zeigt sich eine völlige Änderung der Molekularrefraktion.[1])

Die Verteilung der Aminosäuren auf die Eiweißkörper.

Die genannten 18 Spaltungsprodukte kommen nicht in allen Eiweißkörpern vor. Am wenigsten zahlreich ist die Zahl der Spaltungsprodukte, die man in einigen Protaminen, dem Salmin, Clupein und Skombrin findet, die Kossel deshalb als die einfachsten Eiweißkörper bezeichnet hat. Sie enthalten nämlich nur Ornithin, Harnstoff — die zum Arginin vereinigt $^{8}/_{9}$ des Moleküls ausmachen — und daneben kleine Mengen Serin, Prolin und Valin, beim Salmin und Skombrin ist der Stickstoff ganz oder doch nahezu ganz bekannt. Relativ einfach sind auch einige andere Protamine, die ebenfalls viel Arginin, daneben aber auch Lysin und Histidin und wechselnde Monoaminosäuren enthalten. Ammoniak dagegen, Zystin, Oxyprolin, Phenylalanin, Glykokoll, Asparagin- und Glutaminsäure fehlen allen Protaminen. Die übrigen Eiweißkörper enthalten meist alle 18 bekannten Spaltungsprodukte oder es fehlen immer nur ganz vereinzelte; dem Globin und Kasein fehlt Glykokoll, dem Zein Glykokoll, Lysin und Tryptophan, einigen der Weizeneiweiße das Lysin, dem Glutin und

---

[1]) F. Obermayer und E. P. Pick, Hofmeisters Beitr., 7, 331 (1905).

der Heteroalbumose Tyrosin und Tryptophan. Es bestehen freilich beträchtliche Unterschiede in den Mengenverhältnissen der Spaltungsprodukte. Ich kann auf die zahlreichen Bestimmungen der Monoaminosäuren durch E. Fischer und Abderhalden und der Basen durch Kossel hier natürlich nicht eingehen[1]), sondern gebe Ihnen nur eine kleine Tabelle, die 10 besonders gut untersuchte und besonders charakteristische Eiweißkörper enthält.

Wie Sie sehen, sind nur das Salmin, ein Protamin aus den Spermatozoen des Lachses, und allenfalls noch das Sturin, ein anderes Protamin aus Störsperma, wirklich aufgelöst, bei den anderen Eiweißkörpern — und ich habe die bestuntersuchten genommen — fehlt überall noch ein Drittel der Spaltungsprodukte und mehr. Der Grund liegt darin, daß für die Basen seit Kossel quantitative Bestimmungsmethoden existieren, während E. Fischers Methode für die Monoaminosäuren nur Minimalwerte liefert, die nur bei Glykokoll und Glutaminsäure einiger-

		Glykokoll	Alanin	Serin	Valin	Leuzin	Prolin	Oxyprolin	Phenylalanin	Tyrosin	Tryptophan	Zystin	Asparaginsäure	Glutaminsäure	Lysin	Histidin	Ornithin / Harnstoff	Prozent des N als Basen	Ammoniak	Prozent des N in NH_4	Summe der bekannten Spaltungsprodukte
Globin	Pferdeblut	0	4	0·6	—	30	3	1	4·3	1·3	+	0·3	4·4	1·7	4·3	11	5·4	32	0·9	4·6	72%
Kasein	Kuhmilch	0	+	0·4	+	viel	3·2	0·3	3·5	4·5	1·5	+	+	viel	5·8	2·6	4·8	22	1·8	13	—
Glutin	Leim	16·5	1	+	—	2	5	3	3	0	0	—	0·6	14	6	0·4	9·3	24	0·4	1·6	61%
Elastin	Nackenband, Ochse	26	7	—	1	22	2	—	4	0·3	—	—	+	1	0	—	0·3	0·6	0·7	3	64%
Fibroin	Seide	36	21	1·6	+	1·5	0·3	—	1·5	10	—	0	—	—	+	+	1·0	sehr wenig	—	—	73%
Salmin	Lachssperma	0	0	7·8	4·3	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	88	0	0	**100%!**
Sturin	Störsperma	0	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	8·4	11·8	63·4	86	0	0	—
Histon	Thymus, Kalb	0·5	3·5	—	—	12	1·5	—	2·2	6·3	—	—	—	3·7	7·7	1·2	14·4	35	1·7	7·5	55%
Edestin	Hanfsamen	+	4	0·3	+	23	2	2	2·4	2	+	0·25	4	6	1·7	2·2	14·2	25	1·7	7	66%
Gliadin	Weizen	0·7	3	0·1	0·3	6	2·4	—	3	2·4	1	—	2	37	0	1·2	2·8	7	4·1	19·5	64%

[1]) Eine Tabelle der bis 1904 bekannten Daten findet man in meiner „Chemie der Eiweißkörper", S. 42—47. Im übrigen vgl. die Originalarbeiten.

maßen genau sind, bei den Oxysäuren viel, bei den übrigen deutlich zu niedrige Werte liefern. Der größte Teil des noch Fehlenden kommt daher wohl auf Rechnung der Monoaminosäuren, deren Werte alle mehr oder weniger erhöht werden müssen, und wenn auch, wie oben erwähnt, wahrscheinlich noch einige neue Spaltungsprodukte zum Vorschein kommen werden, so können sie das Gesamtbild kaum mehr wesentlich ändern.

Wir sehen zunächst aus den relativen Mengenverhältnissen, daß ein großer Teil der Bausteine im Molekül mehrfach vorhanden sein muß. Das Salmin, das einzige ganz aufgelöste Eiweiß, enthält nach Kossel vermutlich 10 Mol. Arginin, 2 Mol. Serin, 2 Mol. Prolin und 1 Mol. Valin. Im Globin müssen auf 1 Mol. Tyrosin 10 Mol. Histidin und mindestens 32 Mol. Leuzin, im Edestin auf 1 Mol. Histidin 6 Mol. Arginin und 12 Mol. Leuzin kommen usw.

Wir sehen dann weiter große Unterschiede in der Verteilung. Auf der einen Seite stehen die Protamine, die zum größten Teil, zu $^2/_3$—$^8/_9$, aus Arginin bestehen; den Rest bilden beim Salmin 3, bei anderen 4 bis 5 Monoaminosäuren, beim Sturin treten neben diese Lysin und Histidin; in anderen kann Lysin den Hauptteil ausmachen. Das Überwiegen der basischen Bausteine macht die Protamine selbst zu ausgesprochenen Basen. An sie schließen sich die Histone an, die etwa ein Drittel ihres Stickstoffs in basischer Form enthalten, und bei denen der Basencharakter ebenfalls deutlich ist. Denn sie vereinigen sich mit der Nukleinsäure zu Salzen oder anderen neutralen Verbindungen. Das ebenfalls basenreiche Globin bildet zusammen mit dem sauren Hämatin das Hämoglobin, den roten Blutfarbstoff. Aus den Histonen läßt sich ein ebenfalls sehr basenreicher Komplex isolieren, das Histopepton, das ebensoviel Arginin enthält wie das Ausgangsmaterial, daneben auffallend viel Lysin und relativ wenig Monoaminosäuren. Salmin und Klupein lassen sich gut als „Diarginidkomplexe" auffassen, d. h. als aus Gruppen zusammengesetzt, deren jede aus zwei Argininmolekülen und einer Aminosäure besteht.[1])

Am anderen Ende der Reihe stehen Eiweißkörper wie das Fibroin der Seide und das Elastin, die nur äußerst wenig Basen enthalten; ja, bei der nicht zu beweisenden Reinheit dieser unlöslichen Körper ist es nicht ausgeschlossen, daß die Spuren von Arginin einer Verunreinigung angehören, und die betreffenden Körper überhaupt nur aus Monoaminosäuren bestehen; unter diesen sind sehr viel Glykokoll und Alanin vorhanden. Daran schließen sich Gliadin, Zein und andere Eiweißkörper der Getreide-

---

[1]) A. Kossel und H. Pringle, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 301 (1906).

körner, die wenig Basen enthalten, 10% und weniger, und die besonders reich an Glutaminsäure sind; auch liefern sie viel Ammoniak. Zwischen beiden Extremen, den basenreichen und den basenarmen, steht die große Masse der übrigen Eiweißkörper, vor allem die koagulierbaren Albumine und Globuline, die Eiweißkörper im historischen Sinne des Worts. Sie enthalten etwa $^1/_4$—$^1/_5$ des Stickstoffs in basischer Form und mit wenigen Ausnahmen alle vorkommenden Monoaminosäuren, am reichlichsten meist Leuzin und Glutaminsäure; im Glutin tritt Leuzin zurück, dafür Glykokoll und Prolin hervor.

Meine Herren! Zur Vervollständigung des Bildes von dem Aufbau der Eiweißkörper gehört die Kenntnis ihrer partiellen Hydrolyse. Wir haben uns bisher mit den Produkten beschäftigt, die aus den Eiweißkörpern durch vollständige Aufspaltung entstehen, wenn wir das Eiweiß stundenlang mit Salzsäure von 25%, oder mit Schwefelsäure von 33% kochen. Wenn wir dagegen nur kürzere Zeit kochen, oder wenn wir verdünntere Säuren benutzen, oder die Spaltung bei Zimmer- oder Körpertemperatur vor sich gehen lassen, so zerfallen die natürlichen Eiweiße in eine Reihe größerer Molekularkomplexe, die ihrerseits noch Eiweißkörper sind. Denn auch sie sind Polypeptide, die durch stärkere Eingriffe in die geschilderten Aminosäuren zerlegt werden. Man nennt diese Körper Albumosen und Peptone, wobei man seit Kühne unter Albumosen Verbindungen von relativ großem Molekulargewicht versteht, die dem Eiweiß noch ziemlich nahe stehen, schwer löslich und leicht fällbar sind und wie die Eiweißkörper durch Neutralsalze ausgefällt werden können. Die Peptone haben ein viel kleineres Molekulargewicht, bestehen aus relativ wenig Aminosäuren, sind infolgedessen schwerer fällbar und können durch Salze nicht ausgesalzen werden. Ein irgendwie scharfer Unterschied ist das natürlich nicht, und nach Emil Fischers[1]) neuesten Mitteilungen ist es nicht einmal sicher, ob die Albumosen wirklich ein höheres Molekulargewicht haben als die Peptone. Denn er hat ein Tetrapeptid dargestellt, das aussalzbar war, also die Charaktere der Albumosen zeigte. Die bisherige Klassifizierung der Albumosen muß vermutlich ganz fallen gelassen werden.

Besonders einfach haben sich auch hier wieder die Verhältnisse bei den argininreichsten Protaminen gezeigt. Kossel[2]) hat ihre Peptone —

---

[1]) E. Fischer und E. Abderhalden, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **40**, 3544 und 3704 (1907). — [2]) A. Kossel (u. H. Pringle), Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 301 (1906); auch A. Kossel, 35. Congrès de l'Association française pour l'avancement des Sciences.

Protone — untersucht und gefunden, daß in allen Protonen der Arginingehalt annähernd gleich ist. Im Salmin kommen, wie erwähnt, wahrscheinlich 10 Moleküle Arginin auf 5 Moleküle Monoaminosäuren, und die verschiedenen Protone des Salmins scheinen alle aus je 2 Molekülen Arginin und je 1 Molekül der Monoaminosäuren zu bestehen. Auch das schon erwähnte Histopepton aus Histon ist leidlich aufgeklärt.[1])

Sehr viel weniger Erfolg hat man dagegen bisher bei den Versuchen gehabt, die Albumosen und Peptone der komplexen Eiweißkörper zu isolieren. Bei der Zerlegung der Albumosen durch fraktionierte Fällungen mit Alkohol und Ammonsulfat bekommt man Körper, die man Protalbumose, Heteroalbumose, Denteroalbumose a, b, c usw. nennt, die aber alle Gemenge von ziemlich übereinstimmenden Eigenschaften sind, und von denen wohl nur der Heteroalbumose (s. u.) eine Bedeutung zukommt. Etwas besser unterrichtet sind wir über die Peptone. Wir werden uns in der folgenden Vorlesung mit der Spaltung des Eiweiß durch die Verdauungsfermente zu beschäftigen haben, die das Eiweiß teils vollständig, teils nur partiell hydrolysieren. Die Peptone, die der Pepsin- und der Trypsinspaltung widerstehen, hat Kühne untersucht und Siegfried[2]) ist es gelungen, aus verschiedenen Eiweißkörpern Pepsin-, Trypsin- und Säurepeptone darzustellen, die offenbar chemische Individuen sind. Sie geben die Biuretreaktion, zum Teil auch andere Farbenreaktionen und sind wie alle Eiweißkörper Säuren und Basen, die teils durch Alkaloidreagentien, teils durch Metalle gefällt werden. Ein Teil dieser Peptone sind ausgesprochene Säuren, ein anderer Teil dagegen starke Basen; die letzteren hat Siegfried „Kyrine" genannt.

Von besonderem Interesse ist der stufenweise Abbau der Peptone. Am kompliziertesten gebaut sind die Pepsinpeptone; verdaut man Pepsinpepton mit Trypsin, so zerfällt es in Arginin, Tyrosin, Tryptophan und mindestens zwei Peptone, die identisch sind mit den Trypsinpeptonen, die Trypsin direkt aus dem Eiweiß entstehen läßt. Pepsin- und Trypsinpeptone sind Säuren, durch vorsichtige Behandlung mit Salzsäure lassen sich aus den Trypsinpeptonen wieder Basen und wohl auch Aminosäuren abspalten,

---

[1]) A. Kossel und H. Pringle, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 301 (1906). — [2]) M. Siegfried, Bericht d. Deutschen chem. Gesellsch., **33**, 2851 und 3564 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chemie, **27**, 335 (1899); **35**, 164 (1902); **38**, 259 (1903); **43**, 44 u. 46 (1904); **45**, 252 (1905); **48**, 54 (1906); **50**, 163 (1906); Sächsische Akad. d. Wissensch., Math.-Phys. Kl., 1903, S. 63; dazu die Arbeiten seiner Schüler F. Müller, ibid., **38**, 265; C. Borkel, **38**, 289; T. R. Krüger, **38**, 320; W. Scheermesser, **41**, 68; W. Neumann, **45**, 216; A. Kanitz, **47**, 476; H. Kirbach, **50**, 129; P. Mühle, Amphopepton, Philos. Dissertation, Leipzig 1901.

und es bleibt ein ausgesprochen basischer Rest, das Kyrin, das nur Lysin, Ornithin, Harnstoff, Glutaminsäure und bei manchen Eiweißkörpern Glykokoll enthält.

Das Wichtige nun an diesem stufenweisen Abbau und an der Zusammensetzung der aufeinander folgenden Peptone ist, daß sich das Eiweißmolekül im ganzen entsprechend verhält. Kühne hat zuerst beobachtet, daß bei fermentativen Spaltungen ein Teil des Eiweiß sehr rasch in seine letzten Bausteine zerfällt, ein Teil dagegen nur langsam oder auch völlig resistent ist. Den schwer spaltbaren nannte er die Antigruppe, den leicht zerleglichen die Hemigruppe des Eiweiß und stellte sich das Eiweißmolekül als aus diesen zwei koordinierten Hälften zusammengesetzt vor. Diese Anschauung ist auch noch durchaus möglich, ansprechender ist dagegen die von Kossel, daß ein Teil der Bausteine zu einem festeren Kern zusammengefügt ist, an den sich andere Aminosäuren oder Komplexe von solchen lockerer anfügen. Dabei könnte die Bindung der „inneren" Aminosäuren eine andere sein, wahrscheinlicher ist, daß die Gesamtkonfiguration des Moleküls den Unterschied bedingt. Bei vielen Eiweißen würde man wohl anzunehmen haben, daß sie aus mehreren solchen Kernen mit angelagerten Gruppen bestehen, die ihrerseits zu einem Ganzen vereinigt sind. Wir wollen uns aber nicht in Spekulationen über die Konfiguration des Eiweißmoleküls einlassen, sondern wir wollen nur noch das eine feststellen[1]), daß von den Eiweißspaltungsprodukten das Tyrosin und das Tryptophan immer sehr rasch abspaltbar sind, das Phenylalanin, das Prolin und das Glykokoll vollständig in dem resistenten Kern stecken. Die anderen Spaltungsprodukte, Amino- und Diaminosäuren, kommen, soweit bisher festgestellt, in beiden Teilen vor. Bei der Besprechung der Eiweißverdauung werde ich darauf zurückkommen. Von Wichtigkeit bei manchen Versuchen ist, daß man trotz der vollständigen Abspaltung des Tyrosins und trotz des Auftretens vieler anderer Aminosäuren nicht etwa glauben darf, das Eiweißmolekül sei überhaupt schon vollständig abgebaut, und von Wichtigkeit für die Verdauung ist, daß infolge dieses stufenweisen Abbaues immer alle Körper von den letzten Abbauprodukten bis zu fast unverändertem Eiweiß nebeneinander in Lösung sind.

Der Anteil, der in den einzelnen Eiweißen auf den resistenten Kern und auf die leicht abspaltbaren Gruppen kommt, ist verschieden. Auf der einen Seite steht der Leim, der viel Glykokoll, Phenylalanin und Prolin, dagegen weder Tyrosin noch Tryptophan enthält, und der gegen Fermente

[1]) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **28**, 219 (1899); E. Fischer u. E. Abderhalden, ibid., **39**, 81 (1903); **40**, 215 (1903); E. Abderhalden u. B. Reinbold, ibid., **46**, 159 (1905).

eine ganz ungewöhnliche Resistenz zeigt[1]), ihm nahe kommt das ebenfalls schwer verdauliche Elastin mit viel Glykokoll und Phenylalanin und wenig Tyrosin. Das entgegengesetzte Extrem ist das Kasein, das kein Glykokoll, dafür aber viel Tyrosin und Tryptophan enthält und das äußerst leicht verdaulich ist[2]); noch tyrosinreicher und auch ganz arm an Glykokoll ist das Thymushiston, und daß die Thymusdrüse leicht verdaulich ist, das ist ja altbekannt, und ich konnte es beim Histon noch direkt beobachten.[2]) Auch das Globin ist zugleich glykokollfrei und leicht verdaulich.[3]) Die meisten übrigen Eiweißkörper sind nicht hinreichend auf ihre Verdaulichkeit studiert.

Die Einteilung der Eiweißkörper.

Die natürliche Einteilung der Eiweißkörper ist die, daß man Dipeptide, Tripeptide etc. und Polypeptide unterscheidet, und daß man diese Klassen nach der Art der in ihnen vorhandenen Aminosäuren weiter zerlegt. Zu einer solchen rationellen Klassifikation sind wir indessen heute noch nicht imstande. Wir würden die ersten Klassen sehr gut aus den von E. Fischer synthetisch gewonnenen Peptiden aufbauen können, und wir könnten daran gerade noch das Siegfriedsche Kyrin und das Kosselsche Salmin reihen, deren Zusammensetzungen ziemlich sicher bekannt sind. Alle übrigen Eiweißkörper müßten wir ihnen als Polypeptide mit unbekannter Zahl und nur teilweise bekannter Art der Aminosäuren gegenüberstellen. Es bleibt daher nichts anderes übrig, als sich wenigstens einigermaßen an die historische Einteilung und an das Vorkommen in der Natur zu halten, wie wir es ja bei den höheren Kohlehydraten auch tun. Wir wollen demnach unterscheiden:

I. Peptide. Die meisten sind nur synthetisch dargestellt; nur eine Reihe Derivate des Glykokolls, Alanins, Leuzins, Prolins, Tyrosins und der Glutaminsäure sind außerdem durch partiellen Abbau aus natürlichen Eiweißkörpern gewonnen worden.[4]) Der Name ist in letzter Zeit auch auf komplizierte Körper ausgedehnt worden, die durch die Fermente entstehen,

---

[1]) M. Nencki, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **7**, 1593 (1874); L. Selitrenny, Monatsh. f. Chemie, **10**, 908 (1889); F. Framm, Pflügers Archiv, **68**, 144 (1897); F. Klug, ibid., **48**, 100 (1891); W. Scheermesser, Zeitchr. f. physiol. Chemie, **37**, 363 (1903); F. Reich-Herzberge, ibid., **34**, 119 (1901); T. R. Krüger, ibid., **38**, 320 (1903); W. Kühne, Verhandl. d. Heidelberger naturhist.-med. Vereins, N. F., I, 194 (1876); R. H. Chittenden and F. P. Solley, Journ. of Physiol., **12**, 23 (1891). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 134 (1902). — [3]) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **24**, 449 (1898). — [4]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **39**, 752 u. 2315 (1906); **40**, 3544 (1907).

durch Hydrolyse in Aminosäuren zerfallen und sich von den Peptonen nur dadurch unterscheiden, daß sie keine Biuretreaktion geben. Trennt man diese Körper von den Peptonen, so überschätzt man die Bedeutung der Biuretreaktion. Bis zur Verständigung über eine neue Nomenklatur ist es wohl am zweckmäßigsten — und ich werde das im folgenden tun —, die genau gekannten Körper, seien sie synthetisch oder durch Abbau entstanden, Peptide zu nennen, die Verdauungsprodukte aber, die durch Fermente aus den natürlichen Eiweißkörpern entstehen, als Peptone zu bezeichnen. Synthetisch hat Emil Fischer Peptide aus racemischen und aus aktiven Aminosäuren aufgebaut, von denen besonders die letzteren für Ferment- und Stoffwechseluntersuchungen immer wichtiger werden. Ich muß aber betreffs der einzelnen Körper auf Emil Fischers Originalarbeiten verweisen. Die längsten Peptidketten sind bis jetzt solche von 14 Gliedern. Es sind bisher alle bekannten Monoaminosäuren zu Peptiden aufgebaut, die Basen dagegen noch wenig herangezogen worden. Die Eigenschaften der Peptide lassen sich bis jetzt, und das ist auch für die Aufklärung der übrigen Eiweißchemie bedeutsam, noch nicht ohne weiteres nach dem, was von ihrer Konstitution bekannt ist, voraussagen. Einige sind schwer, andere leicht löslich in Wasser, eines wird durch Ammonsulfat ausgesalzen, die anderen alle nicht, ein Teil gibt die Biuretreaktion, ein Teil wird durch Trypsin gespalten, anderen fehlen beide Eigenschaften. Aber es ist bisher nicht ganz sicher möglich, diese wechselnden Eigenschaften aus der Art der zusammensetzenden Aminosäuren abzuleiten.

II. Peptone und Albumosen. Sie entstehen bei der partiellen Hydrolyse der natürlich vorkommenden Eiweißkörper durch Fermente oder durch Säuren oder Alkalien. Über die von früher her üblichen, heute nicht mehr haltbaren Unterscheidungen und über die einzigen rein dargestellten habe ich schon gesprochen, weiteres wird bei der Verdauung der Eiweißkörper nachzutragen sein. Einteilungen kann man nach der Art der Aminosäuren, nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Biuretreaktion, nach ihrer mehr sauren oder mehr basischen Natur oder endlich nach dem Ferment vornehmen, durch das sie entstehen.

III. In der Natur vorkommende einfache Eiweißkörper, die nur aus den früher aufgeführten Spaltungsprodukten bestehen.

IV. Proteide, die durch Hinzutreten anderer, dem Eiweiß fremder Gruppen an das Eiweiß entstehen, und die man nach diesen Gruppen als Nukleoproteide, als Glykoproteide etc. bezeichnet.

Was nun die weitere Einteilung der einfachen Eiweißkörper anlangt, so gibt es eine überlieferte Klassifikation, die von den meisten Autoren beibehalten worden ist, und die sich auf die Löslichkeit in Salzlösungen verschiedener Konzentration, die Fällbarkeit durch Säuren und ähnliches

gründet. Auch hat man unter dem Namen Albuminoide die Eiweißkörper zusammengefaßt, aus denen die Gerüstsubstanzen der höheren Tiere bestehen, also eine anatomische Grundlage für eine chemische Einteilung! Die Einteilung nach der Löslichkeit ist natürlich an sich unhaltbar, und sie hat zu bedenklichen physiologischen Irrtümern geführt. Faßte man doch z. B. unter dem Namen „Albumine“ die Eiweißkörper zusammen, die sich in salzfreiem, neutralem Wasser lösen, ob sie in ihrem Bau auch sonst so gründlich verschieden waren, wie dies Eiweißkörper nur überhaupt sein können. Der gemeinsame Name aber verführte dann naturgemäß zu der Annahme, diese Körper seien auch sonst gleich gebaut, es könne daher z. B. das Milchalbumin oder das Eieralbumin ohne vorherige Spaltung zu Serumalbumin werden. Diese gänzlich unbegründete Annahme, die in der Lehre von der Eiweißresorption eine schwere Verwirrung gestiftet hat, hätte ohne das falsche alte Einteilungsprinzip niemals so feste Wurzeln schlagen können.

Ich will Ihnen statt der alten die Einteilung der Eiweißkörper geben, deren Prinzipien ich schon oben besprochen habe. Sie hat als Grundlage die Spaltungsprodukte und berücksichtigt im übrigen einfach das Vorkommen der Eiweißkörper.

1. Protamine. Unter den Spaltungsprodukten überwiegen die Basen erheblich, und zwar bei dem einen Zyprinin das Lysin, bei den anderen das Arginin, das bei dreien $^8/_9$ des Moleküls ausmacht. Sieben der Spaltungsprodukte, Ammoniak, Glykokoll, Zystin, Phenylalanin, Oxyprolin, Asparagin- und Glutaminsäure fehlen den Protaminen ganz, und die anderen kommen ihnen auch niemals alle und immer nur in geringer Menge zu; vor allem tritt Leuzin zurück oder fehlt ganz. Durch partielle Hydrolyse entstehen „Protone“. Die Protamine sind Basen mit 25 und mehr Prozent Stickstoff, sie sind schwefelfrei. Ihre schwefelsauren Salze lösen sich leicht in heißem Wasser und scheiden sich beim Erkalten als Öl ab. Die Protamine bilden als nukleinsaure Salze den Hauptbestandteil der reifen Spermatozoen einiger Fische.[1]) Sie heißen nach den Namen der Fische Salmin, Clupein, Skombrin etc. Das Salmin ist, wie erwähnt, das einzige natürliche Eiweiß, das vollständig in seine Bestandteile zerlegt ist.

2. Histone. Etwa ein Drittel des Stickstoffs ist in Lysin, Histidin, Arginin enthalten; daneben treten aber auch alle anderen Aminosäuren auf. Durch partielle Hydrolyse entsteht Histopepton. An Nukleinsäure gebunden, bilden sie den Hauptbestandteil der Zellen der Thymus, der reifen Spermatozoen einiger Fische und vielleicht der unreifen Spermatozoen der-

[1]) Eine Zusammenfassung seiner Untersuchungen über die Protamine hat Kossel im „Biochemischen Zentralblatt“, Bd. V, gegeben.

jenigen Fische, die im reifen Zustande Protamin enthalten. Vermutlich kommen sie auch in anderen zellreichen Organen vor.

3. Eiweißkörper, die keine oder ganz wenig von den Basen enthalten, die vielmehr fast nur aus Momoaminosäuren bestehen, Glykokoll macht $^1/_4$—$^1/_3$ des Moleküls aus. Es sind das Elastin, das, in Fasern angeordnet, das elastische Gewebe bildet, und das Fibroin, der Hauptbestandteil der Seide.

4. Eiweißstoffe, die kein Lysin und nur wenig Arginin und Histidin enthalten. Weniger als 10% des Stickstoffs sind in basischer Form vorhanden. Es sind Eiweißkörper aus Getreidekörnern, die sich zwar nicht in absolutem, aber in starkem Alkohol auflösen, das Zein aus Mais, das Gliadin und Glutenfibrin aus Weizen und andere verwandte Körper.

5. Leim oder Glutin. Er enthält viel Glykokoll, Glutaminsäure und Phenylalanin, dagegen kein Tyrosin und Tryptophan, wenig oder kein Zystin (vgl. oben S. 194). — Die Grundsubstanz des Knochens und Knorpels und die Fibrillen des Bindegewebes bestehen aus Kollagen, aus dem durch Kochen mit Wasser das Glutin hervorgeht. Unterschiede zwischen den Glutinen verschiedener Herkunft sind nicht sicher bekannt.

6. Keratine oder Hornsubstanzen, die sich vor allen anderen Eiweißkörpern durch ihren hohen Gehalt an Zystin, also Schwefel auszeichnen; der Zystingehalt beträgt bei Menschenhaaren bis gegen 20%; auch sind sie reich an Tyrosin. Die einzelnen Keratine scheinen nicht gleich zusammengesetzt zu sein. — Dem Keratin ähnlich scheint das Konchiolin zu sein, die organische Grundsubstanz der Muschelschalen. Einige andere feste Körper, die bei Wirbellosen beobachtet sind, das Spongin der Schwämme, der Seidenleim, der mit Fibroin zusammen Seide bildet u. v. a. zeigen dagegen, soweit untersucht, andere Zusammensetzung.

7. Alle übrigen Eiweißkörper, soweit sie untersucht sind. Die bekannten Spaltungsprodukte sind meist alle vorhanden oder es fehlt höchstens Glykokoll. Die Basen machen etwa den vierten Teil des Stickstoffs aus, am reichlichsten sind meist Leuzin und Glutaminsäure gefunden. Hierzu gehören vor allem die koagulierbaren Eiweißkörper des Blutes, der Gewebe und der Pflanzensamen, denen geschichtlich der Name Eiweißkörper zuerst gegeben wurde, die „Eiweißkörper im engeren Sinne“. Als Typus habe ich die Zusammensetzung des vollkommenst aufgelösten, des Edestins, in die Tabelle aufgenommen. Wie weit die Eiweißkörper der einzelnen Tierarten differieren, ist ganz ungewiß. Genauer bekannt sind:

a) Das oder die Serumeiweiße, zum Teil kristallinisch bekannt.

b) Fibrinogen, das unter der Einwirkung des Fibrinferments zu Fibrin wird.

c) Muskeleiweiß. Es ist, wie Kühne gefunden hat, in den einzelnen Muskelschläuchen in gelöster Form vorhanden, wird aber nach dem Tode mehr oder weniger schnell fest. Die Basen sind durch Hart[1]) und Soave[2]) untersucht, von den Monoaminosäuren nur Leuzin und Tyrosin festgestellt. Man hat verschiedene Körper unterschieden, Myosin, Myogen, Muskulin, Paramyosinogen; ihre Existenz ist aber fraglich; auch ist es ungewiß, inwieweit Unterschiede zwischen den Tieren vorliegen.

d) Organeiweiße. Individuen sind nicht isoliert. Für die Lebereiweiße hat Wakeman[2,3]) unter normalen und pathologischen Bedingungen den Gehalt an Basen festgestellt. Bei der „Autolyse" von Milz, Thymus etc. wurden die verschiedensten Spaltungsprodukte gefunden.

e) Milchalbumin. Es ist neben dem Kasein in allen Milchsorten, meist aber nur in geringer Menge vorhanden. Es kristallisiert. Die Spaltungsprodukte sind nicht untersucht.

f) In den Samen der verschiedenen Pflanzen, besonders der Getreidearten, sind reichlich Eiweißkörper vorhanden, die von Schulze und Winterstein[4]), Kossel, Abderhalden und seinen Mitarbeitern, Osborne u. a. genau untersucht worden sind. Dahin gehört das schon genannte Edestin; dahin Konglutin, Excelsin, Glutenkasein u. v. a., die zum Teil zu den wichtigsten Nahrungsmitteln des Menschen und der höheren Tiere gehören. In älterer Zeit wurden diese Eiweißkörper nach ihrer Löslichkeit eingeteilt (Liebig, Ritthausen), heute behandelt man die Eiweiße der einzelnen Arten besser im ganzen. Edestin und eine Reihe anderer sind kristallinisch bekannt und sind wohl diejenigen Eiweißkörper, für deren Reinheit wir die sicherste Garantie haben.

8. Endlich existieren eine Reihe von Eiweißkörpern, von denen wir nur die prozentische Zusammensetzung, einige Reaktionen und einige Löslichkeiten kennen, die aber dadurch physiologisches Interesse darbieten, daß sie für einzelne Organe und Gewebe charakteristisch sind, daß sie offenbar deren physikalische und chemische Eigenschaften bestimmen. Dahin gehören „Albumoide" aus Knochen und Knorpel, aus der Hornhaut, aus der Chorda dorsalis, aus Fischschuppen etc., dahin gehört der Körper, aus dem die Sarkolemmscheiden des Muskels bestehen, dessen eigentümliche Elastizität und Dehnbarkeit die Eigenschaften des Muskels bestimmen, von dem wir aber nur einige mikrochemische Reaktionen kennen.[5]) Hoffentlich wird die Untersuchung auch dieser interessanten Körper bald in Angriff genommen. Ob sie uns freilich ein Verständnis für die mechanischen

---

[1]) E. Hart, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 347 (1901). — [2]) A. Kossel, Berliner klin. Wochenschr., 1904, Nr. 41. — [3]) A. J. Wakeman, Zeitschr. f. physiol. Chem., **44**, 335 (1905). — [4]) Zeitschr. f. physiolog. Chem. von Bd. **28** an. — [5]) R. H. Chittenden, Untersuch. aus d. physiol. Institut Heidelberg, **3**, 171 (1879); H. F. Sasse, ibid., **2**, 433 (1877).

Eigenschaften des Sarkolemms und damit für dessen Funktion liefert, das ist noch die Frage. Ist es uns trotz der großen Steigerung unserer Kenntnisse doch noch völlig unbekannt, was der hohe Zystingehalt der Keratine mit ihrer Härte zu tun hat, weshalb das Überwiegen der Basen die Protamine geeignet macht, den Spermatozoenkern zu konstituieren, oder weshalb das Zurücktreten der Basen Fibroin und Elastin fest und elastisch macht. Der einzige Körper, bei dem sich uns vielleicht ein Zusammenhang erschließt, ist das Glutin: seine Funktion ist zu stützen, also fest zu sein, und es besteht ausschließlich aus dem Teil des Eiweißes, der gegen Fermente usw. besonders resistent ist.

Daß aber sonst die genauen und sorgfältigen Untersuchungen der letzten Zeit ein Verständnis für die physikalischen Charaktere und die Funktion der betreffenden Eiweißkörper uns noch nicht gebracht haben, das ist nicht zu verwundern, da wir sogar bei den Peptiden, wie ich Ihnen sagte, ihre speziellen Eigenschaften nicht aus der Konstitution ableiten können. Die älteren Untersuchungen schienen hier erfolgreicher zu sein; wenn Chittenden das Verhalten des Sarkolemmeiweißes zu Säuren und Alkalien, zu Pepsin und Trypsin untersuchte, so begriff man auf Grund seiner Ergebnisse, weshalb bei bestimmten Verdauungsstörungen die Muskelfasern verdaut werden können, das Bindegewebe aber nicht. Es wäre natürlich töricht, die Tatsachen, die damals gefunden worden sind, über Bord zu werfen; für die Lehre von der Verdauung und für die mikroskopische Technik werden sie immer von Bedeutung sein. Aber im Grunde geben sie eben keine Aufklärung, sondern nur eine äußerliche Beschreibung des Beobachteten. Die ungeheure Arbeit, die seit Liebig, Mulder und Ritthausen darauf verwendet worden ist, die prozentische Zusammensetzung und die Löslichkeit der einzelnen Eiweißkörper zu bestimmen, und die kühnen physiologischen Folgerungen, die man aus diesen Schlüssen zog, sie gemahnen an die großen Maler in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts, Carstens, Cornelius etc., die ohne technisches Können große Ideen glaubten malen zu können. Mühsam, Schritt für Schritt mußten spätere Generationen sich die Technik erobern, um eine neue, auf fester Grundlage stehende, malerische Kunst zu schaffen. Mühsam und langsam legt so heute die physiologische Chemie die weiteren Grundlagen der wirklichen Kenntnis der Eiweißchemie. Nur auf dieser Grundlage, das können wir schon heute mit Klarheit erkennen, kann uns einst ein Verständnis für den Stoffwechsel und für den vegetativen Teil der Physiologie erwachsen. Heute sind wir erst im Anfange.

Die Proteide.

1. Nukleoproteide. Verbindungen des Eiweiß mit Nukleinsäure. Zum Teil handelt es sich um Salze, wie bei den nukleinsauren Protaminen,

zum Teil liegen aber festere Verbindungen vor, wie in dem sogenannten Nukleohiston, das kein Salz ist, sondern eine Säure, die mit Alkalien Salze bildet. Wo die Eiweißkörper genauer untersucht sind, sind es Basen, Protamine und Histone. Von der Nukleinsäure und ihren Verbindungen wird noch eingehend die Rede sein (Vorlesung 14).

2. Hämoglobin. Verbindung des Eiweiß mit Hämatin, einem eisenhaltigen Pyrrolderivat, das ebenfalls später besprochen wird (Vorlesung 14). Das Eiweiß, das sich mit dem Hämatin — nicht als Salz, sondern vermutlich als Ester — verbindet, ist das Globin, dessen Spaltungsprodukte oben aufgeführt sind. Es ist reich an Basen, besonders an Histidin; Glykokoll fehlt; es ist besonders leicht verdaulich. — Das Hämoglobin ist bekanntlich der rote Blutfarbstoff aller Wirbeltiere; es ist der älteste kristallisierende Eiweißkörper.

Ob die Hämoglobine der verschiedenen Wirbeltiere identisch sind oder nicht, ist unentschieden; wahrscheinlich sind sie es.

3. Glykoproteide. Bei ihnen kommt zu den anderen Eiweißspaltungsprodukten noch ein Kohlehydratkomplex[1]) hinzu, dessen Natur noch wenig geklärt ist, vermutlich ein Polysaccharid. Durch vorsichtige Spaltung entsteht aus ihm oder direkt aus dem Proteid Glukosamin[2]), das sich von der Glukose ableitet, das im tierischen Stoffwechsel aber merkwürdig schlecht angegriffen wird.[3]) Glukosamin enthalten:

a) Das Eieralbumin, das den größten Teil der Eiweißkörper des Eier- oder Hühnereiweißes ausmacht. Wegen seiner Löslichkeit in Wasser wurde es mit dem Serumalbumin in eine Klasse gestellt, von dem es sich aber durch den Gehalt an Glukosamin scharf unterscheidet. Bis auf Glykokoll scheinen alle Spaltungsprodukte vorhanden zu sein. Der Glukosamingehalt beträgt mindestens 10%[4]), vielleicht erheblich mehr. Das Eieralbumin ist kristallinisch bekannt.

---

[1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 223 (1901); **34**, 353 (1901); L. Langstein, Hofmeisters Beitr., II, 229 (1902). — [2]) F. Müller, Schleim der Respirationsorgane, Sitzungsber. d. Gesellsch. z. Beförd. d. gesamt. Naturwissensch. zu Marburg, 1896, S. 53; 1898, S. 117; Zeitschr. f. Biol., **42**, 468 (1901). (Diese Arbeit enthält eine vollständige Zusammenfassung der Arbeiten Müllers und seiner Schüler: H. Weydemann, Tierisches Gummi aus Eiweiß, Dissertation, Marburg 1896; J. Seemann, Reduzierende Substanzen aus Hühnereiweiß, Dissertation, Marburg 1898; Zängerle, Münchener med. Wochenschr., 1900, Nr. 13; K. Mitjukoff, Dissertation, Bern; Arch. f. Gynäkol., **49**, Heft 2, 1895; M. Jacewicz, Dissertation, Petersburg (russisch); nach Malys Jahresber. f. Tierchemie, **26**, 8 (1896); H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 223 (1901); **34**, 353 (1901); C. Neuberg u. F. Heymann, Hofmeisters Beitr., II, 201 (1902); E. Fischer u. H. Leuchs, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **36**, 24 (1903). — [3]) R. Fabian, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **27**, 167 (1899); S. Fränkel u. Offer, Zentralbl. f. Physiol., **13**, 489 (1899); Pr. Cathcart, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 423 (1903). — [4]) L. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **31**, 49 (1900).

b) Die Mucine. Der Gehalt an Glukosamin ist 30% und mehr, wodurch der Stickstoffgehalt des Mucins auf 9—13%, der Kohlenstoffgehalt auf 43—50% sinkt, während der Sauerstoffgehalt auf 27—32% steigt Sonstige Spaltungsprodukte sind kaum untersucht. Die Mucine sind Säuren, die in Wasser unlöslich sind, sich dagegen in Alkalien leicht lösen und dann eine schleimige Lösung bilden. Der von den Schleimzellen der Speicheldrüsen, des Respirationstraktus, der Schneckenhaut, vieler Drüsenausführungsgänge etc. sezernierte Schleim ist mucinsaures Natron. — Den Mucinen nahestehende Körper, die als Pseudo- und Paramuzin bezeichnet werden, hat man in Ovarialkystomen gefunden.[1])

c) Die Mucoide. Es sind saure Eiweißkörper, die wie die Mucine Glukosamin bzw. ein Derivat desselben enthalten, aus denen aber außerdem eine gepaarte Schwefelsäure hervorgeht, die Chondroitinschwefelsäure.[2]) Am längsten bekannt ist das Chondromucoid, ein regelmäßiger Bestandteil des Knorpels; in ihm hat Mörner die Chondroitinschwefelsäure entdeckt, die daher den Namen führt. Später haben Gies[3]) und seine Mitarbeiter identische oder sehr ähnliche Körper in Knochen, in Sehnen und Bindegewebe gefunden. Auch im Eiereiweiß, im Blute und im Harn kommen Mucoide vor. Infolge des Gehaltes an Chondroitinschwefelsäure enthalten die Mucoide 2% und mehr Schwefel.

Ein Eiweißkörper, der ebenfalls Chondroitinschwefelsäure enthält, aber anscheinend kein Glukosamin, ist das Amyloid, ein pathologisches Degenerationsprodukt der Kapillarwandungen, das sich außerdem durch einen sehr hohen Gehalt an Lysin und Arginin auszeichnet.[4]) Über die Hälfte des Stickstoffes, also mehr als in den Histonen, ist in basischer Form vorhanden.

4. Phosphorhaltige Eiweißkörper. Sie enthalten Phosphor in unbekannter Bindung, jedenfalls nicht in Form von Nukleinsäure. Sie sind Säuren, die sich nicht in Wasser, dagegen leicht in Alkali lösen, mit Alkalien mehrere Reihen von Salzen bilden und durch Säuren gefällt werden. Am genauesten bekannt ist das

Kasein. Es enthält etwa 0·8% Phosphor, die Zusammensetzung habe ich auf S. 189 mitgeteilt; Glykokoll fehlt, besonders reichlich scheinen die drei aromatischen Komplexe, daneben Lysin vertreten zu sein. Das Kasein ist der hauptsächlichste Eiweißkörper der Milch; die Kaseine der einzelnen Tierarten scheinen verschieden zu sein. Bei der Einwirkung eiweißspaltender

[1]) Vgl. H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **34**, 353 (1901). — [2]) L. Morochowetz, Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins Heidelberg, N. F., I, 480 (1876); C. T. Mörner, Skandinav. Arch. f. Physiol., **1**, 210 (1889); A. Orgler u. C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **37**, 407 (1903). — [3]) W. J. Gies mit Cutter, Richards etc., American Journ. of Physiol., **5—7**. — [4]) C. Neuberg, Verhandl. d. 7. Deutschen pathol. Gesellsch., 1904, S. 19.

Fermente spaltet sich zuerst aus dem Kasein ein Körper ab, der bei Gegenwart von Kalk bei jeder Reaktion in Wasser unlöslich ist. Darauf beruht die Labwirkung des Magensaftes und aller anderen proteolytischen Fermente, das Gerinnen der Milch unter dem Einfluß von Fermenten, die man lange als die Wirkung eines eigenen Fermentes, des Labfermentes, betrachtet hat (vgl. S. 211). Bei der weiteren Einwirkung von Fermenten entsteht ein phosphorreicher Körper, der bei saurer Reaktion, also z. B. im Magen, sich mit Eiweißresten zusammen unlöslich ausscheidet. Man hat den Niederschlag Para- oder Pseudonuklein genannt.

Andere phosphorhaltige Eiweißkörper, sogenannte Vitelline, kommen im Dotter der Hühnereier vor, noch andere, die sogenannten Ichthuline, in Fischeiern; auch in Pflanzen und im Protoplasma vieler Zellen scheinen Vitelline aufzutreten; phosphorhaltige, saure Eiweißkörper sind jedenfalls äußerst verbreitet. Die Ichthuline, anscheinend auch die Vitelline, enthalten außer dem Phosphor ein Kohlehydrat; sie sind alle Säuren und sind deswegen und wegen des Phosphorgehaltes früher öfters mit den Nukleoproteiden zusammengeworfen worden.

Endlich besteht der Schleim, der von den Gallenwegen, den Harnwegen oder dem Darm abgesondert wird, bei manchen Tieren aus dem Natronsalz nicht des Mucins, sondern eines phosphorhaltigen Eiweißkörpers; die physikalischen Eigenschaften sind aber ganz die der Mucine.

Die Reaktionen der Eiweißkörper.

Als chemisch übereinstimmende Körper haben die Eiweiße eine Reihe von Reaktionen gemein.

1. Die Biuretreaktion, eine Rot- oder Violettfärbung, die eintritt, wenn man Natronlauge und wenig Kupfersulfat zu Eiweißlösungen hinzufügt. Sie kommt, wie schon erwähnt, dann zustande, wenn sich mehrere Aminosäuren zu Peptiden vereinigen und sie wurde daher benutzt, wenn man feststellen wollte, ob Eiweiß durch Fermente oder andere Eingriffe vollständig in seine Bestandteile zerlegt war, oder ob noch eiweißartige Körper, etwa Peptone, übrig waren. Indessen hat schon Kühne[1]) ein Pepton ohne Biuretreaktion beobachtet und E. Fischer und Abderhalden[2]) haben dann gezeigt, daß bei der Trypsinverdauung ein oder mehrere biuretfreie Peptone in reichlicher Menge entstehen, die durch Trypsin nicht spaltbar sind. Aus dem Fehlen der Biuretreaktion darf man daher nicht zu viel schließen, wohl aber ist ihr Eintreten, da die anderen, die

---

[1]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol., **29**, 324 (1892). — [2]) E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 81 (1903); **40**, 215 (1903); E. Abderhalden und B. Reinbold, ibid., **46**, 159 (1905).

Biuretreaktion gebenden Körper, Malonamid etc., in der physiologischen Chemie keine Rolle spielen, für das Vorhandensein von Eiweißkörpern beweisend. Im Verdauungskanal beweist sie, daß das Eiweiß nicht zu Ende verdaut ist.

Die übrigen Reaktionen kommen alle einzelnen Spaltungsprodukten zu und beweisen daher deren Vorhandensein, nicht aber das von ungespaltenem Eiweiß.

2. Die Xanthoproteinreaktion. Eiweiß wird durch starke Salpetersäure, oft schon in der Kälte, sicher beim Erwärmen gelb gefärbt. Macht man alkalisch, so wird die Färbung rotbraun. Die Reaktion kommt den aromatischen Körpern zu, also dem Tyrosin, dem Phenylalanin und Tryptophan.

3. Die Millonsche Reaktion, Rotfärbung beim Kochen mit salpetersaurem Quecksilberoxyd, das etwas salpetrige Säure enthält. Sie kommt dem Tyrosin zu wie allen Oxyphenylderivaten.

4. Die Reaktion von Molisch, Violettfärbung beim Zusatz von α-Naphthol und konzentrierter Schwefelsäure. Sie ist eine Kohlehydratreaktion, kommt daher nur den Glykoproteiden zu.

5. Die Schwefelbleireaktion, Schwarz- oder Braunfärbung beim Kochen mit Natronlauge und einem Schwermetall, meist einem Bleisalz. Zystinreaktion.

6. Die Reaktion von Adamkiewicz-Hopkins, Blauviolettfärbung mit Glyoxylsäure und konzentrierter Schwefelsäure. Die Reaktion rührt vom Tryptophan her, das auch noch andere Buntfärbungen bei Behandlung mit starken Säuren bedingt, die sogenannten Reaktionen von Liebermann und von Elliot. Auch gibt tryptophanhaltiges Eiweiß oder freies Tryptophan sehr scharfe und charakteristische Farbenreaktionen mit aromatischen Aldehyden und konzentrierter Schwefelsäure [1]: mit p-Nitrobenzaldehyd wird es grün, mit Vanillin rot, mit p-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlichs Reagens) endlich rotviolett; das letzte Reagens hat auch ein charakteristisches Spektrum. — Endlich zeigt Eiweiß, auch infolge seines Tryptophangehaltes, mit Kalilauge geschmolzen, Indolgeruch und andere Indolreaktionen. [2])

Im freien Zustande, also nach Sprengung des Eiweißmoleküls, gibt Tryptophan noch die sogenannte Fichtenspanreaktion und vor allem eine Violettfärbung mit Chlor- und Bromwasser in essigsaurer Lösung. Die letztere, die eigentliche sogenannte Tryptophanreaktion, eignet sich wegen ihrer Empfindlichkeit und Einfachheit sehr dazu, festzustellen, daß außer Pepton auch freie Aminosäuren vorhanden sind.

---

[1]) E. Rohde, Zeitschr. f. physiol. Chem., **44**, 161 (1905). — [2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, 317 (1906).

7. Die Diazobenzolsulfosäurereaktion. Wie Pauly[1]) gezeigt hat, geben Eiweißkörper eine intensive Rotfärbung mit Diazobenzolsulfosäure und Soda. Die Reaktion wird von Tyrosin und Histidin hervorgerufen und kommt sowohl dem ungespaltenen Eiweiß wie den freien Aminosäuren zu.

Ferner werden viele Eiweißkörper durch eine Anzahl von Körpern aus ihren Lösungen gefällt; es sind:

1. Eine Reihe von Basen, mit denen die Eiweißkörper als Säuren unlösliche Salze bilden. Dahin gehören die Schwermetalle, von denen Eisen-, Blei-, Quecksilber- und Kupfersalze verwendet werden; dahin eine Reihe von Farbbasen, die gefärbte und daher gut sichtbare Niederschläge geben[2]), dahin auch die basischen Eiweißkörper, die Protamine und Histone, die mit anderen Eiweißkörpern Niederschläge bilden. Gefällt werden die eigentlichen echten Eiweißkörper und ein Teil der Albumosen, Peptone und Peptide dagegen meist nicht.

2. Eine Reihe von Säuren, die umgekehrt mit den Eiweißkörpern als Basen reagieren. Es sind das die Salpetersäure, die viele Eiweißkörper fällt, und vor allen die sogenannten Alkaloidreagentien, d. h. komplexe, anorganische Säuren, die mit vielen organischen Basen Niederschläge bilden, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure, Gerbsäure, Ferrocyanwasserstoffsäure, Pikrinsäure, Jodquecksilberjodwasserstoffsäure und ihre Verwandten usw. Phosphorwolframsäure ist wohl das vollständigste Eiweißfällungsmittel, das auch die meisten Peptone und viele Peptide, außerdem allerdings die basischen Spaltungsprodukte und viele andere im Körper vorkommende Basen fällt. Auch die Monoaminosäuren werden bei hinreichender Konzentration gefällt. Auch Pikrinsäure und Gerbsäure fällen recht allgemein, versagen aber doch bei manchen Peptonen. Wie die Alkaloidreagentien verhalten sich viele saure Anilinfarben sowie einige organische Säuren, Nukleinsäure, Chondroitinschwefelsäure, Taurocholsäure, die mit den koagulierbaren Eiweißen und manchen Albumosen Niederschläge geben. Infolge der hydrolytischen Dissoziation der Eiweißsalze fällen alle diese Säuren nur bei saurer Reaktion, bei neutraler oder alkalischer lösen sich die Niederschläge auf.

3. Flüssigkeiten, in denen Eiweißkörper unlöslich sind, wie Alkohol und Azeton. In verdünntem Alkohol sind Peptone, aber auch manche Eiweißkörper gut löslich.

4. Neutralsalze bei bestimmter Konzentration. Das Aussalzen mittelst Chlornatrium, Magnesiumsulfat, Zinksulfat und vor allem Ammonsulfat ist

---

[1]) H. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, 508 (1904). — [2]) M. Heidenhain, Pflügers Archiv, **90**, 115 (1902).

ein bequemes und oft verwendetes Mittel, um die koagulierbaren Eiweißkörper auszufällen, ohne sie unlöslich zu machen oder sonst zu verändern.

5. Das Erhitzen. Die in der Natur vorkommenden, die Eiweißkörper im engeren Sinne, sind „Kolloide"; durch Erhitzen werden sie koaguliert und denaturiert. Ihre eigentliche chemische Struktur wird dadurch natürlich nicht geändert, wohl aber von Grund aus ihr physikalisches Verhalten. Sie sind in Wasser und Salzlösungen unlöslich geworden und können sich auch in Säuren und Alkalien wohl nur unter weitergehender Zersetzung auflösen. Worin diese Umänderung besteht, wissen wir nicht, aber die Koagulation der Eiweißkörper ist praktisch außerordentlich wichtig, weil fast zu jeder chemischen Untersuchung tierischer Flüssigkeiten und Gewebe erst die Eiweißkörper entfernt, und zwar restlos entfernt werden müssen. Man muß daher wissen, daß die Hitzekoagulation in ganz reinen Eiweißlösungen am besten bei genau neutraler Reaktion erfolgt. Sind aber noch andere Stoffe in Lösung, so koagulieren die Eiweißkörper am besten, wenn sie bei saurer Reaktion mit einem starken Zusatz von Chlornatrium oder anderen Salzen gekocht werden. [1]) — Auch ist die Ausfällung von Eiweißlösungen mit Mastix, Kaolin und anderen Kolloiden empfohlen worden. [2])

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 455 (1901). — [2]) P. Rona und L. Michaelis, Biochem. Zeitschr., 1907.

13. Vorlesung.

Die Physiologie der Eiweißkörper.

Meine Herren! Die eiweißspaltenden oder proteolytischen Fermente zeigen eine geringere Spezifizität, als wir es bei den Kohlehydratfermenten gesehen haben. Und das hängt damit zusammen, daß die natürlichen Eiweißkörper zwar aus einer großen Anzahl von Aminosäuren bestehen, daß aber diese Aminosäuren alle in gleicher Form miteinander verkoppelt sind. Ich habe Ihnen ja auseinandergesetzt, daß Peptide und Peptone aus einer längeren oder kürzeren Reihe von Aminosäuren bestehen, die untereinander Säureamide bilden. Diese $CONH_2$-Gruppe ist der locus minoris resistentiae, an dem die Fermente angreifen, und da in den verschiedenen Peptiden immer wieder diese Gruppe enthalten ist, wirkt ein Ferment auf viele Peptide. Unterschiede bestehen freilich. Die natürlich vorkommenden hochmolekularen Eiweißkörper werden durch Pepsin nur bis zu Peptonen abgebaut, während das Erepsin nur auf diese Peptone wirkt, und noch feinere Abstufungen werde ich Ihnen im folgenden mitzuteilen haben. Aber auch die einfacheren synthetischen Peptide zeigen, wie E. Fischer und Abderhalden[1]) und ihre Mitarbeiter beobachteten, überraschende Unterschiede. Daß eine bestimmte sterische Anordnung erforderlich ist, haben Eiweißfermente mit allen Fermenten gemein. Doch spielt daneben auch die Konfiguration des Moleküls eine noch ungeklärte Rolle. Abderhalden[2]) hat versucht, diese Unterschiede zur Einteilung der Fermente heranzuziehen, und es ist ja offenbar der prinzipiell richtige Weg, die Fermente auf chemisch bekannte Körper einwirken zu lassen

---

[1]) E. Fischer und E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **46**, 52 (1905); **51**, 264 (1907). — [2]) E. Abderhalden und Y. Teruuchi, A. Schittenhelm und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, 1, 21, 26 u. 31 (1906); E. Abderhalden und A. H. Koelker, ibid., **51**, 294 (1907); E. Abderhalden und H. Deetjen, ibid., **53**, 280 (1907).

und nicht auf die Riesenmoleküle der nativen Eiweiße oder die unaufgelösten Gemenge der Peptone. Aber leider fehlt ja vorderhand noch die Brücke von den Peptiden zu den Peptonen, und so haben diese zukunftsreichen Untersuchungen die physiologische Chemie der Verdauung noch nicht sehr gefördert. Wir sind vielmehr immer noch darauf angewiesen, außer diesen Beobachtungen an reinen Körpern die Fermente auch auf die ihnen tatsächlich gebotenen Stoffe wirken zu lassen und sie nach dem einzuteilen, was man dabei beobachtet.

Die zweite Bindung, die neben der Peptidbindung im Eiweißmolekül vorkommt, die Vereinigung von Guanidin und Aminovaleriansäure zum Arginin, hat ihr eigenes Ferment.

Bei der Verdauung der höheren Tiere wirken 4 proteolytische Fermente mit, Pepsin, Trypsin, Erepsin und Arginase.

1. Das Pepsin des Magens löst alle bekannten Eiweißkörper und verwandelt sie erst in Albumosen, dann in Peptone, vielleicht auch in die sogenannten Peptide. Dagegen treten gar keine Aminosäuren auf. Das Eiweiß zerfällt in eine Anzahl größerer Bruchstücke, diese aber sind schließlich resistent.[1]) Pepsin spaltet keines der künstlichen Peptide.[2]) Das Pepsin unterscheidet sich von allen anderen eiweißlösenden Fermenten dadurch, daß es nur in Gegenwart von Säureionen, am besten mit Salzsäure, wirkt.

2. Das Trypsin des Pankreassaftes löst die meisten natürlichen Eiweißkörper und spaltet einen Teil bis zu den Aminosäuren[3]), einen anderen Teil des Moleküls vermag es aber nicht zu spalten.[4]) Von den künstlichen Peptiden spaltet es einen Teil.[5])

3. Das Erepsin[6]) des Dünndarms wirkt auf die natürlichen Eiweißkörper mit Ausnahme des Kaseins und der Protamine gar nicht, auf diese und auf die Albumosen langsam, auf die Endprodukte der Pepsinverdauung

---

[1]) W. Kühne, Untersuch. a. d. physiol. Institut Heidelberg, II, 62 (1878); Heidelberger naturhist.-med. Verein (N. F.), I, 236 (1876); L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **45**, 185 (1905); vgl. auch S. S. Salaskin, ibid., **32**, 592 (1901); S. S. Salaskin u. K. Kowalewsky, ibid., **38**, 567 (1903); S. S. Salaskin u. S. Dzierzgowsky, Zentralbl. f. Physiol., **15**, 249 (1901). — [2]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **46**, 57 (1905). — [3]) W. Kühne, Virchows Archiv, **39**, 130 (1867); Verhandl. d. Heidelberger naturhist.-med. Vereins (N. F.), I, 236; III, 463 (1884). — [4]) W. Kühne, Zeitschr. f. Biol., **29**, 1 u. 309 (1893); F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **28**, 88 (1899); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift, Straßburg 1899. — [5]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 81 (1903); **40**, 215 (1903); **46**, 52, 159 (1905). — [6]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 451 (1901); **35**, 134 (1902); **36**, 13 (1902); **47**, 286 (1906); **49**, 64 (1906); **51**, 415; **52**, 526 (1907); S. Salaskin, ibid., **35**, 419 (1902); F. Kutscher u. J. Seemann, ibid., **35**, 432 (1902); J. H. Hamburger u. J. Hekma, Akad. van Wetensch. te Amsterdam, 1902, 733.

außerordentlich schnell und spaltet sie wie siedende Säuren restlos auf.[1]) Die künstlichen Peptide spaltet es alle.[2])

4. Die Arginase[3]) des Darms und der Leber zerlegt das Arginin, das ein Endprodukt der Trypsin- und Erepsinverdauung ist, in Ornithin und Harnstoff.

Wie Sie sehen, sind die Fermente der Eiweißverdauung in geradezu wunderbarer Weise aufeinander eingestellt und schließen sich aneinander an. Das Pepsin beginnt die Zerlegung und die im Dünndarm wirkenden Fermente vollenden sie. Ja, sollten doch noch ungespaltene Teile zur Resorption gelangen, so enthält die Leber, die ja von dem vom Darme abströmenden Blute durchsetzt werden muß, auch noch Erepsin und Arginase. Die Verteilung der proteolytischen Fermente im Darmkanal ist durch diese Hintereinanderschaltung von Fermenten, die sich zum Teil decken, eines der besten Beispiele dafür, wie der Körper für die richtigen Funktionen mehrmals gesorgt hat. Es ist alles geschehen, um die vollständige Zerlegung des Eiweiß auch wirklich zu sichern.[4])

Die übrigen eiweißspaltenden Fermente, die in der Natur vorkommen, zerlegen die Eiweißkörper in genau derselben Weise wie die bisher geschilderten. Es entstehen erst Peptone und dann Aminosäuren. Verschiedenheiten bestehen nur in der Reaktion, bei der die einzelnen Fermente wirken, und in der mehr oder weniger weitgehenden Spaltung. Zumal im Pflanzenreiche scheinen nebeneinander erepsinartige und solche Fermente vorzukommen, die nur geringe Mengen von Aminosäuren bilden, das Eiweiß vielmehr wesentlich nur in Peptone zerlegen. Doch fehlen genauere, hierauf gerichtete Untersuchungen fast ganz.

Nach ihrem Vorkommen können wir außer den besprochenen vier Gruppen von eiweißspaltenden Fermenten unterscheiden:

1. Verdauungsfermente bei anderen Tieren. Die Wirbeltiere haben, soweit untersucht, alle dieselben Fermente wie Mensch und Hund. Auch bei den Knorpelfischen sind Pepsin[5]), Trypsin[5, 6]) und Erepsin[6]) von den gleichen Eigenschaften nachzuweisen. Bei den Wirbellosen der verschiedensten Klassen existieren aus früherer Zeit eine Reihe von Angaben, wonach Extrakte ihrer Verdauungsorgane oder Sekrete Fibrinflocken bei verschiedenen Reaktionen lösen, Angaben, mit denen freilich wenig anzufangen ist. Genauer untersucht ist das Sekret der Mitteldarmdrüse von

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 64 (1906); **51**, 415 (1907). — [2]) E. Abderhalden und Y. Teruuchi, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 1 (1906). — [3]) A. Kossel und H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem., **41**, 321 (1904); **42**, 181 (1904); Münchener med. Wochenschr., 1904, 545. — [4]) Vgl. Vorlesung 7. — [5]) E. Weinland, Zeitschrift f. Biol., **41**, 35 u. 275 (1901). Vgl. aber auch N. Zuntz und K. Knauthe, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1898, 149 und Pflügers Archiv, **73**, 490 (1898). — [6]) Eigene Beobachtung.

Oktopus[1]), das mit dem Trypsin und Erepsin Ähnlichkeiten hat. Bei anderen Tieren kommen sicher auch Fermente vor, die bei saurer Reaktion wirken.[2])

2. Fermente in den Organen der höheren Tiere. Salkowski[3]) hat zuerst gesehen, daß die Eiweißkörper der Leber verdaut werden, wenn man die Leber bei Körpertemperatur liegen läßt. Jacoby[4]) nahm diese unbeachtet gebliebene Untersuchung wieder auf und zeigte, daß durch diese Autolyse, wie er sie nannte, bedeutende Mengen des Organeiweißes zu Peptonen und Aminosäuren werden, auch vermochte er die Fermente zu isolieren. Auf die physiologische Bedeutung der autolytischen Fermente, die seitdem im Blut, in den Leukozyten und allen Organen gefunden worden sind, komme ich zurück (S. 230). In der Art ihrer Wirkung stimmen sie mit dem Trypsin, Erepsin und der Arginase überein, doch sind auch Fermente beobachtet, die bei saurer Reaktion ihr Optimum haben. Die autolytischen sind sehr viel schwächer als die Verdauungsfermente; ob ein oder mehrere Fermente in den Organen vorkommen, ist fraglich.[5]) — Fermente, die weitergehen als Erepsin und Arginase, sind auch in den Organen nicht gefunden worden.

3. Proteolytische Fermente der Pflanzen. Schon seit langem sind in keimenden Samen Fermente beobachtet worden[6]), deren Funktion darin besteht, das hier abgelagerte Reserveeiweiß zu spalten und es so zur Verwendung in dem wachsenden Embryo zu mobilisieren. Durch diese Fermente werden, das hat E. Schulze[7]) gezeigt, die Eiweißkörper so vollständig zerlegt wie durch die tierischen Verdauungsfermente. Da sich aber in den Samen neben Eiweiß und Aminosäuren auch Peptone finden[8]), ist die Einheitlichkeit der betreffenden Fermente unbewiesen, ja Vines[9]) nimmt mit aller Bestimmtheit die Existenz zweier verschiedener Fermente an, deren eines dem Pepsin, das andere dem Erepsin gleiche. Proteolytische Fermente haben Vines, Kiesel[10]) und andere auch in anderen Teilen der Pflanzen, in Blättern, Früchten, Stengeln etc. gefunden.

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **35**, 396 (1902). — [2]) W. Biedermann, Pflügers Archiv, **72**, 105 (1898); **73**, 219 (1898); H. Jordan, ibid., **105**, 365 (1904). — [3]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. **17**, Suppl., S. 77, 1891. — [4]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 149 (1900); **33**, 126 (1901); Hofmeisters Beitr., **3**, 446 (1903). — [5]) H. M. Vernon, Journ. of Physiol., **32**, 33 (1904). — [6]) E. v. Gorup-Besanez, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **7**, II, 1478 (1874); 8, II, 1510; **9**, I, 673. — [7]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem., **24**, 18 (1897); **26**, 11 (1899); **30**, 241 (1900); **47**, 507 (1906); Landwirtschaftl. Jahrb., **35**, 621 (1906). — [8]) W. R. Mack, Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, 259 (1904). — [9]) S. H. Vines, Annals of Botany, **17—20** (1903—1906). — [10]) A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, 72 (1906).

Einige pflanzliche Fermente, das Papain oder Papayotin[1]) und das Bromelin[2]) sind isoliert und genauer untersucht worden, wobei sich ergab, daß sie geringe Mengen von Aminosäuren entstehen ließen, in der Hauptsache aber nur Peptone bildeten. Auch hier ist die Einheitlichkeit fraglich und daher keine Entscheidung zu treffen, ob hier eine andere Art von Fermenten neben den tierischen vorliegt. Von Interesse ist aber vor allem, daß bei den höheren Pflanzen ebensowenig wie bei den Tieren bisher Fermente isoliert werden konnten, die eine Zerlegung des Eiweiß über die Aminosäuren hinaus bewirken. Nicht einmal die Arginase konnte E. Schulze[3]) finden.

4. Fermente der Bakterien. Sehr viele Bakterien können sich ihren Stickstoff, ihren Kohlenstoff und ihre Energie verschaffen, indem sie Eiweißkörper zersetzen, und sie enthalten daher, vielleicht auch noch für irgendwelche Vorgänge ihres internen Stoffwechsels, proteolytische Fermente. Auch diese zerlegen, soweit untersucht[4]), das Eiweiß in der gleichen Weise wie die tierischen Fermente, indem sie vorübergehend Peptone, dann Aminosäuren bilden. Die Darmbakterien können nur Peptone zerlegen, kein natives Eiweiß.[5]) Bei den Bakterien aber können wir noch den weiteren Verlauf der Eiweißzersetzung übersehen, der bei den höheren Tieren in Dunkel gehüllt ist, wir kennen eine Reihe sekundärer Umwandlungen der Aminosäuren, wovon ich später noch eingehend zu reden habe (s. u.).

Wir wollen jetzt aber zu den Verdauungsfermenten im Darmkanale der höheren Tiere zurückkehren. Zu den einzelnen Fermenten ist noch folgendes zu sagen:

Das Pepsin ist in seiner Wirkung das wenigst weitgehende Ferment und daher treten bei der Pepsinverdauung die Zwischenstufen besonders reichlich auf. Bei Verdauungsversuchen in vitro ist der S. 193 besprochene allmähliche Abbau des Eiweißes sehr deutlich. Zwar gehen dann gleich zu Beginn der Verdauung Peptone in Lösung, aber der Hauptteil des Eiweißes bleibt lange Zeit im wesentlichen unverändert, wird

---

[1]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., **26**, 57 (1890); L. B. Mendel, Amer. Journ. of Med. Sciences, 1902; S. H. Vines, Annals of Botany, **17**, 597 (1903); Emmerling, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **35**, I, 695 (1902); M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem., **38**, 259 (1903); F. Kutscher und Lohmann, ibid., **46**, 383 (1905). — [2]) R. H. Chittenden, Journ. of Physiol., **15**, 249 (1883). — [3]) Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem., **47**, 507 (1906). — [4]) M. Hahn und L. Geret, Zeitschr. f. Biol., **40**, 117 (1900); Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 385 (1901); Buchner und Hahn, Zymasegärung, München-Berlin 1903, S. 287; F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 59 (1900); **32**, 419 (1901); **34**, 517, 520 (1902); E. Salkowski, ibid., **13**, 506 (1889). Vgl. O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 1904, S. 51. — [5]) M. Pfaundler, Zentralbl. f. Bakteriol., I. Abteil., **31**, 113 (1902).

höchstens seines kolloidalen Charakters entkleidet, denaturiert. Da die Pepsinverdauung in salzsaurer Lösung erfolgt, entsteht ein sogenanntes Azidalbumin, das in Wasser unlöslich, in Salzsäure — oder Alkalien — leicht löslich ist, aus der salzsauren Lösung aber, zumal in der Hitze, durch Neutralsalze gefällt werden kann. Die Erscheinung sieht so aus, als würden kleinere Komplexe von einem großen festen Kern abgespalten, der seinen Charakter als eigentliches Eiweiß deshalb noch lange beibehält, und damit stimmt überein, daß der längst persistierende Anteil, den Kühne Antialbumid genannt hat, immer ärmer an Tyrosin und Tryptophan wird, d. h. an den Gruppen, die auch das Trypsin am ehesten abspaltet. Doch sind, wie erwähnt (S. 193), die Akten über diesen stufenweisen Eiweißabbau noch nicht geschlossen. Neben dem Azidalbumin treten bei der weiteren Pepsinwirkung verschiedene Albumosen auf, von denen die sogenannte Heteroalbumose dem am längsten persistierenden Kern zu entsprechen scheint, und schließlich wird das ganze Eiweiß zu Peptonen.

Unter dem Gemenge dieser Spaltungsprodukte befinden sich nun solche, die leicht unlöslich werden[1]), sei es durch eine Art von Polymerisation, sei es dadurch, daß sie mit Salzen oder irgendwelchen anderen Körpern unlösliche Verbindungen eingehen; diese Körper hat man „Plasteine" genannt und ihrem Auftreten eine gewisse Bedeutung zuschreiben wollen[2]), doch hat es sich anscheinend um Kunstprodukte gehandelt oder um ein vorübergehendes Ausfallen von Körpern, die dann bald wieder in Lösung gingen. Von Interesse ist nur ein Fall, die Gerinnung des Kaseins, die sogenannte Labwirkung. Daß die Milch unter der Einwirkung von Magensaft und Magenextrakt gerinnt, ist ja seit alters bekannt. Hammarsten[3]) zeigte, daß diese Gerinnung eine Eigenschaft des Kaseins ist und er schrieb sie einem besonderen Fermente zu, dem Labferment. Erst Pawlow[4]) hat den wirklichen Sachverhalt aufgeklärt: nach ihm — und seine Beobachtungen konnte Jacoby[5]) in sehr eleganter Form bestätigen — entsteht aus dem Kasein als erstes Produkt der Spaltung ein Körper, der mit Kalksalzen eine unlösliche Verbin-

---

[1]) W. Kühne u. R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol., **19**, 159 (1883); F. Umber, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **25**, 258 (1898). — [2]) Okunew, Dissertation, St. Petersburg; Malys Jahresber., 1895, S. 271; Lawrow, Dissertat., St. Petersburg, zit. nach Sawjalow, W. W. Sawjalow, Pflügers Archiv, **85**, 171 (1901); D. Kurajeff, Hofmeisters Beiträge, **1**, 112 (1901); A. Nürnberg, ibid., **4**, 543 (1903); Maria Lawrow und S. S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem., **36**, 277 (1902); H. Bayer, Hofmeisters Beitr., **4**, 554 (1903). — [3]) O. Hammarsten, Malys J.-B., **2**, 118 (1872); Gesellsch. d. Wissensch. zu Upsala, 1877; Zeitschr. f. physiol. Chem., **22**, 103 (1896). — [4]) J. P. Pawlow und S. Parastschuk, Zeitschr. f. physiol. Chem., **72**, 415 (1904). — [5]) M. Jacoby, Biochem. Zeitschr., I, 53 (1906).

dung bildet. Die Labgerinnung ist also nichts als der erste Anfang der Kaseinspaltung und wird daher durch alle proteolytischen Fermente bewirkt. Die Labgerinnung im Magen ist für die Verdauung der Milch von größter Bedeutung. Ohne sie würden zwar die ersten Portionen Milch schnell den Magen passieren, dann aber der Magen lange mit Flüssigkeit gefüllt bleiben. Die gründliche Peptonisierung des Milcheiweißes schon im Magen, die Tobler [1]) beobachtet hat, wäre ohne die Labgerinnung unmöglich, durch sie wird die Milch trotz ihres Fettgehaltes zu einem so leichtverdaulichen Nahrungsmittel [2]), das den Magen nicht stark ausdehnt und doch in ihm schon so weit verdaut wird, daß die weiteren Fermente wenig mehr zu tun haben, und daß die Milchausnutzung kaum sinkt, wenn das Pankreas vollständig exstirpiert wird. Solange man das Lab für ein eigenes Ferment hielt, hat man eine interessante Anpassung darin gefunden, daß dieses Ferment speziell für die Milchverdauung entstanden wäre. Diese Anpassung mußte freilich unverständlich erscheinen, als man eine labende Wirkung der Verdauungsorgane bei Nichtsäugetieren, bei wirbellosen Meeresbewohnern [3]) und bei Pflanzen entdeckte. Seit wir wissen, daß alle eiweißverdauenden Fermente Kasein zur Gerinnung bringen, müssen wir die umkehrte Anpassung bewundern, daß nämlich die Milchdrüse der Säugetiere einen Eiweißkörper produziert, der als einziger bekannter Stoff bei der Verdauung zunächst unlöslich wird.

Da es sich um eine erste schwache Einwirkung handelt und da das Kasein sehr leicht spaltbar ist, so genügen sehr geringe Pepsinmengen und eine sehr schwach saure Reaktion, um das Kasein ausfallen zu lassen, und das war der Grund, weshalb man so lange auf ein von dem Pepsin verschiedenes Ferment geschlossen hat. Die vielfachen Versuche, gerade die so leicht zu beobachtende Labgerinnung zur Ermittlung von Fermentgesetzen etc. zu benutzen, sind jetzt gegenstandslos geworden.

Ungelöst bleiben im Magen nur gewisse Anteile von Nukleoproteiden, die mit der Nukleinsäure einen unlöslichen Niederschlag geben. Von diesem „Nuklein“ wird in Vorlesung 14 die Rede sein. Ein ähnlicher Niederschlag entsteht aus dem Kasein und anderen phosphorhaltigen Eiweißen, den man als „Paranuklein“ bezeichnet [4]), und aus dem Hämoglobin. [5])

Stärkere Unterschiede zwischen den einzelnen Eiweißkörpern in ihrer Verdaulichkeit durch Pepsin-Salzsäure scheinen nicht zu bestehen. Denn

---

[1]) L. Tobler, Naturforscherversammlungen, Stuttgart und Dresden 1906 u. 1907, Sektion für Kinderheilk. — [2]) Vorlesung 2. — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **35**, 396 (1902); R. Kobert, Pflügers Archiv, **99**, 116 (1903). — [4]) N. Lubavin, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen, S. 463 (1871); E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 245 (1901). — [5]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 126 (1900).

wenn auch Kasein, Globin und Fibrin als leichter und schneller spaltbar bezeichnet werden, als Eiereiweiß, Serumeiweiß und die löslichen Eiweißkörper der Muskeln, das sogenannte Syntonin, so sind die Unterschiede entfernt nicht so groß wie beim Trypsin und scheinen auch mehr auf Nebenumständen zu beruhen. So muß das Myosin der Muskeln erst in Salzsäure aufquellen — man nennt es dann Syntonin —, um vom Pepsin angegriffen zu werden, und dasselbe gilt von dem Fibrin, dem Faserstoff des Blutes, dem beliebten Testobjekt für Verdauungsversuche. Wenn man die Quellung durch Zusatz von Neutralsalzen oder durch partielle Absättigung der Säure verhindert, so kann bei diesen Eiweißkörpern das Pepsin nicht wirken, und das hat schon öfter zu scheinbar negativem Pepsinbefund und damit zu den mannigfachsten Irrtümern geführt. Andere Eiweißkörper büssen durch langes Erhitzen, durch Trocknen oder durch Alkohol ihre Verdaulichkeit ein und bei Versuchen, Eiweißkörper durch Extraktion mit Alkohol u. a. rein darzustellen, kann man erleben, daß die reinen Präparate für die proteolytischen Fermente kaum noch zugänglich sind.[1])

Wirklich unverdaulich scheint von allen Eiweißkörpern nur das Keratin zu sein, wenigstens wenn es in einigermaßen dicker Schicht angeordnet ist, und auch Amyloid und Verwandte sind nur in feiner Verteilung zugänglich.

Ich habe bisher von der Lösung der Eiweißkörper durch Pepsinsalzsäure und von den Zwischenprodukten gesprochen. Schließlich wird aber immer das ganze Eiweiß zu Pepton. In vitro kann man die weitgehende Peptonisierung freilich nur beobachten, wenn man lange verdaut oder mit viel Pepsin und mit einem großen Überschusse von Salzsäure. Besonders der Salzsäureüberschuß ist wichtig. Denn das Eiweiß selbst und in noch höherem Maße die aus ihm entstandenen Albumosen und Peptone[2]) neutralisieren ja die Salzsäure, und wenn man nur die zunächst zureichende Menge nimmt, so ist die Salzsäure bald verbraucht und die weitere Verdauung stockt. Diese Beobachtungen bei künstlichen Verdauungsversuchen sind der Grund gewesen, weshalb man der natürlichen Magenverdauung lange Zeit nur eine bescheidene Rolle zugeschrieben hat; das Eiweiß sollte im Magen im wesentlichen nur gelöst, höchstens bis zu Albumosen abgebaut werden; die Albumosen standen im Mittelpunkte der Eiweißchemie. Daß Pepsinsalzsäure Peptone bilden könnte, das wußte man ja, aber im ausgeheberten Mageninhalt fand man kein Pepton und war ganz allgemein

---

[1]) W. Szumowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., **36**, 198 (1902); O. Cohnheim, Arch. f. Hygiene, **57**, 411 (1906). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **33**, 489 (1896) O. Cohnheim und H. Krieger, ibid., **40**, 95 (1900).

der Ansicht, bei der natürlichen Verdauung entstünde auch keines. In diesen Anschauungen hat die jüngste Zeit gründlich Wandel geschaffen: Pawlow[1]), Pfaundler[1]) u. a. zeigten, daß viel mehr Magensaft und Magensaft von viel höherer Salzsäurekonzentration sezerniert wird, als man angenommen hatte, bei einer Mahlzeit 600 cm^3 und mehr mit mindestens 3 *g* Salzsäure. Vor allem lernte man erst durch Grützner[2]) und Ellenberger[3]) und Scheunert[4]) den komplizierten Mechanismus der Magenbewegung kennen, den ich Ihnen früher auseinandergesetzt habe (Vorlesung 2). Der Speisebrei, der im Fundus liegt, kommt nur allmählich mit dem Magensafte in Berührung, was aber durch den Magensaft gelöst ist, das wird, gemengt mit Magensaft, in das Antrum pylori vorgeschoben und dort gründlich durchgeknetet. So wird gleichzeitig immer nur eine kleine Menge Eiweiß verdaut, diese aber kommt mit einem großen Überschusse von Pepsin und Salzsäure in eine sehr innige Berührung, d. h. es sind alle Vorbedingungen gegeben, um das Eiweiß sehr gründlich verdauen zu lassen. Seit diesen Feststellungen haben Tobler[5]) und ich[6]) die Magenverdauung unter wirklich physiologischen Bedingungen erforscht, und haben gefunden, daß nur minimale Mengen von Albumosen und nicht allzuviel ungelöstes Eiweiß den Pylorus passiert. Die Hauptmasse des Eiweißes wird im Magen zu Pepton, kommt somit schon stark verdaut in den Darm. Die Magenverdauung geht also viel weiter, als man das früher geglaubt hatte, und auch die Resorption der Eiweißkörper im Magen ist bedeutender, als man gemeinhin angenommen hatte; denn bis zu einem Drittel des Eiweißstickstoffes kann im Magen verschwinden.

Das Trypsin, das entweder schon als solches sezerniert, oder das erst im Darm durch Enterokinase aktiviert wird (vgl. Vorlesung 6), löst wie das Pepsin die meisten Eiweißkörper auf, doch bestehen hier viel größere Differenzen in der Angreifbarkeit als bei dem Pepsin. Fibrin, Kasein, die ungelösten Pflanzeneiweiße und wohl alle Eiweißkörper im denaturierten Zustande werden vom Trypsin leicht gelöst, dagegen werden das native, lösliche Serum-[7,8]) und Eiereiweiß[8]) und gelöstes Hämoglobin[9]) kaum verändert. Man hat die Schwerspaltbarkeit dieser Eiweiße durch die Gegenwart von Antifermenten im Serum oder im Ei erklären

---

[1]) Vgl. Vorlesung 5. — [2]) P. v. Grützner, Pflügers Archiv, **106**, 463 (1905). — [3]) Ellenberger, Pflügers Archiv, **114**, 93 (1906). — [4]) A. Scheunert, Pflügers Archiv, **114**, 64 (1906); bei Ellenberger sind die früheren Arbeiten seines Instituts referiert. — [5]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **45**, 185 (1905). — [6]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 2581. — [7]) C. Oppenheimer u. H. Aron, Hofmeisters Beiträge, **4**, 279 (1903). — [8]) E. P. Cathcart, Journ. of Physiol., **31**, 497 (1904). — [9]) F. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **14**, 106 (1889); H. Sachs, Münchener med. Wochenschr., 1902, 189.

wollen[1]) (vgl. aber S. 123). Kühne meinte andrerseits, Trypsin wirke auf natives Eiweiß überhaupt nicht, sondern immer nur nach vorhergegangener Denaturierung, was gut dazu passen würde, daß Trypsin ja im allgemeinen nur mit Eiweiß in Berührung kommt, das schon vorher mit Pepsinsalzsäure behandelt war. Sehr schön zeigt sich dieser Unterschied bei dem Leim: Leim wird von Trypsin leicht peptonisiert, das Kollagen der Bindegewebsfibrillen, aus dem ja das Leim hervorgeht, wird nur dann angegriffen, wenn es durch Erhitzen oder durch Quellen in Säuren schon irgendwie verändert ist. Nun kommt ja das Bindegewebe unserer Fleischnahrung bei der Totenstarre mit Säure in Berührung; immerhin wird ungekochtes Bindegewebe im Verdauungskanal des Menschen nur von Pepsin leicht und vollständig verdaut, was von klinischer Seite zur Prüfung auf Magengesundheit benutzt wird: die Bindegewebsfasern des rohen Schinkens werden vom normalen Magen verdaut, bei mangelnder Magensaftsekretion passieren sie den Pylorus und können teilweise im Kot erscheinen.[2])

Ob bei der Lösung des Eiweißes durch das Trypsin als Zwischenprodukte ein denaturiertes Eiweiß und Albumosen entstehen, ist ungewiß[3]); die ersten faßbaren Körper, die durch die Trypsinverdauung entstehen, sind Peptone. Die Lösung des Eiweiß geht am besten vor sich bei schwach alkalischer Reaktion, entsprechend etwa einer Sodalösung von 0·2—0·4%, eine Reaktion, die in dem sezernierten Pankreassaft herrscht.[4]) Das gilt aber nicht für die tiefe Spaltung der Peptone in Aminosäuren, die vielmehr am besten bei der neutralen Reaktion geschieht, wie sie im größten Teile des Dünndarms gefunden wird.[5]) Auf Grund dieser und anderer Unterschiede, die er in Drüsenextrakten beobachtete, ist Vernon[6]) zu der Anschauung gelangt, das Pankreas sezerniere zwei Fermente, ein eiweißlösendes und ein peptonspaltendes. Andere Autoren haben noch andere Zerlegungen durchführen wollen; wie wenig stichhaltig diese Trennungen sind, hat Mays[7]) gezeigt. Augenblicklich tut man am besten, das Trypsin als ein einheitliches Ferment aufzufassen, das Eiweißkörper — mit den

---

[1]) Hahn, Berliner klin. Wochenschr., 1897, Sep.; K. Glässner, Hofmeisters Beitr., **4**, 79 (1903); E. P. Cathcart, Journ. of Physiol., **31**, 497 (1904); C. Oppenheimer und H. Aron, Hofmeisters Beitr., **4**, 279 (1903); W. M. Bayliss, Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg, **11**, Suppl., 261 (1904) (Jubelband für Pawlow). — [2]) A. Schmidt, Die Funktionsprüfung des Darmes mittelst der Probekost. Wiesbaden 1904. — [3]) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Medizin, **43**, H. 3 u. 4 (1901). — [4]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **10**, 557 (1875); E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **45**, 292 (1903); K. Mays, Zeitschr. f. physiol. Chem., **38**, 428 (1903); A. Dietze, Dissertation. Leipzig 1900; D. Lawrow, Zeitschrift f. physiol. Chem., **28**, 303 (1899). — [5]) F. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift, 1899; Weinland, l. c. — [6]) H. M. Vernon, Journ. of Physiol., **30**, 330 (1903). — [7]) K. Mays, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, 124 (1906).

besprochenen Einschränkungen — peptonisiert und die gebildeten Peptone zum Teil in Aminosäuren zerlegt.

Diese Zerlegung in Aminosäuren hat Kühne[1]) zuerst beobachtet, aber er hat auch gleichzeitig gesehen, daß sie nicht vollständig ist, sondern daß ein gewisser Teil des Eiweißes mehr oder weniger resistent ist gegen Trypsin. Später fand Kutscher[2]), daß wirksames Trypsin die Biuretreaktion im Eiweiß vernichtet, daß also nach der damaligen Auffassung die Trypsinspaltung eine vollständige, und die Peptone nur Durchgangsprodukte waren. Aber auch diese Anschauung erfuhr eine Modifikation durch die Entdeckung von E. Fischer und Abderhalden[3]), daß es Peptide oder Peptone ohne Biuretreaktion gibt, und daß speziell durch Trypsin aus allen untersuchten Eiweißkörpern ein solches abiuretes Polypeptid entsteht. Danach hat man sich die Trypsinwirkung folgendermaßen vorzustellen: ein Teil des Eiweißes zerfällt unter der Einwirkung des Trypsins außerordentlich rasch; es ist derselbe Anteil, der auch bei jeder anderen Spaltung zunächst losgelöst wird und der neben anderen Aminosäuren das gesamte Tyrosin und Tryptophan enthält. Die Loslösung dieser Komplexe von dem übrigen Kern kann so rasch erfolgen, daß sie wie eine Kristallisation von Tyrosin aus übersättigter Lösung aussieht.[4]) Auch aus den einzelnen Pepsinpeptonen macht Trypsin immer gerade das Tyrosin frei. Neben diesen Aminosäuren entstehen bald auch Peptone, die also tyrosinfrei sind, aber sonst die verschiedensten Spaltungsprodukte enthalten; Siegfried[5]) und seine Schüler haben mehrere von ihnen dargestellt. Bei weiterer Wirkung zerfallen endlich auch diese Peptone, und es bleibt ein abiureter Rest, der das gesamte Phenylalanin, Prolin und Glykokoll und einen Teil der anderen Aminosäuren enthält. Dieser gegen Trypsin resistente Anteil — es ist derselbe, der auch bei allen anderen Spaltungen relativ lange unangegriffen bleibt und den Kühne Antigruppe nannte — ist bei den verschiedenen Eiweißkörpern verschieden groß. Beim Leim scheint das ganze Molekül der Antigruppe anzugehören, beim Elastin etwa ein Drittel[6]), beim Kasein ein Zehntel[7]). Worauf die verschiedene Resistenz gegen Trypsin beruht, wissen wir nicht. Bei anderen Spaltungen,

---

[1]) W. Kühne, Virchows Archiv, **39**, 130, (1867); Verhandl. d. Heidelberger naturhist. med. Vereines, I, 236, III, 463 (1884); Zeitschr. f. Biol., **29**, 1 u. 308 (1892). — [2]) Fr. Kutscher, Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift, 1899; Zeitschr. f. physiol. Chem., **28**, 88 (1899). — [3]) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 81 (1903); **40**, 215 (1903); **46**, 159 (1905). — [4]) E. Fischer, u. E. Abderhalden, l. c. — [5]) M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chem., **35**, 164 (1902); **38**, 259—322 (1903); **45**, 216—257 (1905); Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., **33**, 2851 u. 3464 (1901). — [6]) E. Abderhalden u. E. Reinbold, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 159 (1905). — [7]) E. Abderhalden u. P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem., **44**, 198 (1905).

bei Kombination von Pepsin und Trypsin ergaben sich Abweichungen, die einstweilen noch weniger übersehbar sind und die physiologisch insofern geringe Bedeutung haben, als die Trypsinpeptone und das abiurete Polypeptid ebenso wie die Magenpeptone nur Durchgangsstufen sind, die von dem Erepsin auch noch zerlegt werden.

Das Erepsin[1]) vollendet die Wirkung der beiden anderen Enzyme, denn es wirkt zwar nur auf die Durchgangs- bzw. Endprodukte, die es aus der Hand der beiden anderen Enzyme empfängt, spaltet diese aber vollständig auf[2]); es verhält sich also zu ihnen wie die Maltase zur Diastase, deren kombinierte Wirkung auch erforderlich ist, um die Stärke völlig abzubauen. Ja, es ist ganz genau auf die Körper eingestellt, mit denen es in Berührung kommt. Das Eiweiß erreicht den Darm, wie Tobler[3]) beobachtet hat, überwiegend als Pepton, nur zum kleinsten Teile als Albumosen und das Erepsin zerlegt die Peptone in wenigen Minuten[2]), die Albumosen viel langsamer. Dem Trypsin ist es dadurch überlegen, daß es kein Polypeptid zurückläßt und außerdem durch die sehr viel größere Schnelligkeit, mit der es Peptone verdaut. Unter der Einwirkung des Erepsins zerfallen Pepsinpeptone in kürzester, nach Minuten zählender Zeit in Aminosäuren, während Trypsin Tage und Wochen braucht, um die Biuretreaktion zu vernichten. Der Ort der Erepsinwirkung ist teilweise das Lumen, da es vom Darm sezerniert wird, zum Teil wirkt es vielleicht auch beim Passieren der Peptone durch die Epithelien der Darmwand, das nach Heidenhain[4]) mehrere Minuten erfordert. Da es bisher nicht möglich war, das resorbierte Nahrungseiweiß jenseits der Darmwand im Blute wiederzufinden (s. u.), lassen sich hierüber nur Vermutungen äußern. — Die für das Erepsin günstigste Reaktion ist die ungefähr neutrale, die im Dünndarm herrscht und die einer schwachen, mit Kohlensäure übersättigten Alkalilösung entspricht (vgl. S. 96).

Die Arginase[5]) ist nur noch teilweise reines Verdauungsferment; sie kommt in Darmextrakten, wahrscheinlich auch im Darmsaft vor, in größter Menge aber ist sie in der Leber und außerdem noch in anderen Organen vorhanden. In der Leber kann sie, wie in der Darmwand, dazu bestimmt sein, das resorbierte, aus dem Nahrungseiweiß stammende Arginin zu zerlegen, aber sie kann auch mit dem intermediären Stoffwechsel zu tun haben und soll daher dort besprochen werden.

Meine Herren! Sie sehen also, daß im Verdauungskanal alles geschieht, um das Nahrungseiweiß bis in seine Bruchstücke, die Aminosäuren zu zer-

---

[1]) Vgl. Anm. 6 auf S. 207. — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, 64 (1906); **51**, 415 (1907). — [3]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **45**, 185 (1905); O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907. — [4]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **43**, Suppl. 1888. — [5]) Vgl. S. 208, Anm. 3.

legen. Dazu dient zunächst der kunstvolle Mechanismus der Magenverdauung.[1]) Von 100 *g* feingehacktem Fleisch[2]) mit 2·9 *g* N werden im Magen resorbiert 22—30%. Es erreichen den Darm ungelöst 20—26%, als Albumosen 8—11%, als Pepton 38—40%. Grob zerstückeltes Fleisch[3]), das den Pylorus schwerer passiert, wird noch vollständiger peptonisiert und ebenso das mit Fett gemischte Milcheiweiß[4]); pflanzliche Eiweißstoffe, schon das Broteiweiß[3]), allerdings weniger vollkommen. Ein zweites Mittel, um die vollständige Zerlegung des Eiweißes zu sichern, ist die Sekretion von Galle, die von Albumosen hervorgerufen wird.[5]) Im Anfangsteile des Dünndarmes treffen ja der stark saure Mageninhalt und die alkalischen Sekrete des Pankreas, der Leber und des Darmes zusammen, die Reaktion wechselt zeitlich und örtlich. Nun fällt aber die Taurocholsäure der Galle bei saurer Reaktion Eiweiß und Albumosen; solange also die Reaktion sauer und dadurch die Wirkung des Trypsins und Erepsins hintangehalten ist, so lange sind Albumosen und Eiweiß unlöslich, um erst in Lösung zu gehen, wenn die alkalische oder neutrale Reaktion die Wirkung des Trypsins und Erepsins gestattet. So bewirkt das mangelhaft peptonisierte, den Pylorus passierende Brot eine ganz überraschend reichliche Entleerung von Galle in den Darm.[3]) Das dritte Mittel, um die vollständige Eiweißspaltung zu sichern, ist der Gehalt des resorbierenden Epithels an Erepsin, durch das Peptone, die im Lumen etwa noch nicht gespalten waren, noch während der Resorption zerlegt werden können.

Ist denn aber die Zerlegung des Eiweißes eine so vollständige, wie ich sie Ihnen bisher vorgetragen habe? Wenn Sie ein älteres Lehrbuch aufschlagen, so finden Sie darin meist die Anschauung, durch die Verdauungssäfte würde das Eiweiß nur gelöst, höchstens zu Albumosen und Pepton abgebaut, und diese würden in der Darmwand wieder zu Eiweiß restituiert.[6]) Was ist nun geschehen, um diese ältere Anschauung zu beseitigen, die so lange als ein sicherer Besitz der Physiologie galt? Die Untersuchungen über die Magenverdauung und die Entdeckung des Erepsins haben gezeigt, daß im Verdauungskanal alle Vorbedingungen für eine weitgehende Spaltung des Eiweißes gegeben sind. Der Körper k a n n also Eiweiß leicht bis zu Aminosäuren verdauen, und das Auftreten von Leuzin, Tyrosin, Arginin

---

[1]) Vgl. Vorlesung 2. — [2]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem., **45**, 185 (1905). — [3]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, 2581. — [4]) L. Tobler, Naturforscherversammlung 1906 und 1907, Sektion f. Kinderheilkunde. — [5]) Vgl. Vorlesung 6. — [6]) G. Salvioli, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1880, Suppl., 95; F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **5**, 127 (1881); R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **43**, Suppl. (1888); L. E. Shore, Journ. of Physiol., **11**, 528 (1890); R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., **27**, 309 (1890).

und Lysin im Darminhalt[1]) neben Pepton und Eiweiß beweist, daß er es auch tut. Aber damit ist freilich nicht gesagt, daß alles Nahrungseiweiß so weit abgebaut wird. Die Zusammensetzung des Darminhalts beweist überhaupt nichts; ich sagte Ihnen, daß während der ganzen Verdauungszeit der Inhalt des Magens anders zusammengesetzt ist als das, was den Magen verläßt. Wir werden später (Vorlesung 17) die wunderbare elektive Fähigkeit des Dünndarmes kennen lernen, nur bestimmte Dinge zu resorbieren. Es liegt durchaus im Bereiche der Möglichkeit — am Oktopusdarm konnte ich es direkt beobachten[2]) —, daß der Dünndarm etwas anderes resorbiert als man zu gleicher Zeit in seinem Inhalt findet. Die noch so sorgfältige Untersuchung des Dünndarminhaltes, wie sie von Kühne, Schmidt-Mülheim, Kutscher und Seemann und von Ellenberger[3]) und seinen Schülern durchgeführt worden ist, kann daher nicht zur Entscheidung der Frage herangezogen werden. Wirklich Sicheres könnten wir über die Form, in der das Nahrungseiweiß zur Resorption kommt, nur dann aussagen, wenn wir das resorbierte Eiweiß jenseits der Darmwand nachweisen könnten. In dieser Hinsicht liegt als einziger positiver Befund der von mir an Oktopoden[2]) gemachte vor, bei denen ich unter besonderen Bedingungen Aminosäuren im Blute nachweisen konnte, wenn ich Pepton in den Darm einbrachte oder die Tiere ihre normale Nahrung verdauen ließ. Aber erstens wurde nicht der Verbleib der ganzen Menge ermittelt, es kann nebenher das Eiweiß auch in irgend einer anderen Form resorbiert worden sein, deren Nachweis nicht geglückt ist, und zweitens ist der Schluß vom Oktopus auf das Säugetier nicht zwingend, wenn ich auch nicht glaube, daß in einer so fundamentalen Frage des Stoffwechsels entscheidende Differenzen in der Tierreihe bestehen. Beim Säugetier sind alle Versuche, resorbiertes Nahrungseiweiß jenseits der Darmwand nachzuweisen, bisher negativ verlaufen. Der isolierte Darm[4]) resorbiert nur Wasser, keine Stoffe, am durchbluteten Organ resorbiert das Epithel nicht[5]), am ganzen Tier aber kommt das vom Darm abströmende Blut sofort mit anderen Organen in Berührung, in denen das Resorbierte abgefangen oder verwandelt werden kann. Es läßt sich leicht berechnen, und ich habe es bei einem Wirbellosen auch experimentell feststellen können[6]), daß, wenn sich Zufuhr und Verbrauch die Wage halten, zu

[1]) W. Kühne, Virchows Archiv, **39**, 130 (1867); A. Schmidt-Mülheim, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1879, S. 39; F. Kutscher u. J. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **34**, 528 (1902). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 396 (1902). — [3]) Ellenberger u. Hofmeister, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1889, 137; 1890, 280; Zeitschr. f. physiol. Chemie, **11**, 286 u. 428; **47**, 88 (1906); Pflügers Archiv, **114**, 93 (1906); daselbst Zitate seiner früheren Arbeiten; Biochem. Zeitschr., **2** (1906). — [4]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **38**, 419 (1899). — [5]) Eigene Versuche. — [6]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **33**, 9 (1901).

gleicher Zeit immer nur so wenig vorhanden ist, daß wir es nicht untersuchen können. Albumosen, Peptone[1]) und Aminosäuren[2]) fehlen im Blute auch während lebhafter Resorptionstätigkeit; neben dem Serumeiweiß lassen sich im Hunger wie während der Resorption im Blute immer nur Spuren von Ammoniak und von anderen stickstoffhaltigen Substanzen[3]) nachweisen, von denen man weder weiß, was sie sind, noch woher sie stammen.

Bei dieser Unmöglichkeit der direkten Entscheidung sind wir auf indirekte Untersuchungen und Schlüsse angewiesen. Am wichtigsten und für die ganze Auffassung der Eiweißresorption entscheidend ist dabei die Zusammensetzung der Eiweißkörper. Ich habe Ihnen in der vorigen Vorlesung den wechselnden Aufbau der Eiweißkörper aus ihren Bausteinen, aus den einzelnen Aminosäuren beschrieben, aber ich habe Ihnen auch gesagt, daß diese Kenntnis neuesten Datums ist. Bis vor recht kurzer Zeit glaubte man, daß alles Eiweiß im wesentlichen dasselbe sei; die einzelnen Eiweißkörper, die man kannte, Albumin, Globulin, Myosin etc., unterschieden sich nur durch ihre Löslichkeit in Salzlösungen, ihre Fällbarkeit durch Säuren oder Basen, d. h. durch minimale Differenzen, so daß es für den Körper ein leichtes sein mußte, sie ineinander überzuführen. Die geringe Wirkung, die man an den eiweißlösenden Fermenten in vitro beobachtete, stimmte völlig hiermit überein. Und es stimmte dazu auch die Rolle, die man dem Eiweiß im Stoffwechsel zuschrieb.

Der erste wissenschaftliche Erforscher der menschlichen Ernährung, Liebig, hielt das Eiweiß für den einzigen eigentlichen Nahrungsstoff, die anderen für unvollkommene Ersatzmittel. Wir kennen heute die psychologische Wurzel dieser Lehre; der körperlich schwer arbeitende Mensch kommt mit einer relativ eiweißarmen Nahrung zu recht, während der Mensch ohne stärkere Muskelarbeit eine nicht absolut, aber relativ eiweißreichere Nahrung braucht (Vorlesung 22). Nun wird aber schwere Muskelarbeit im allgemeinen von der ärmeren Bevölkerung verrichtet; die nicht körperlich Arbeitenden sind die Wohlhabenden, die oberen Klassen. Der Eiweißreichtum ihrer Kost, der in ihrer Beschäftigung begründet lag, verführte naturgemäß dazu, die eiweißreichere für die überhaupt bessere, vollkommenere Nahrung zu halten, und dem Eiweiß einen besonders hohen Wert für die Ernährung zuzuschreiben. Liebigs Lehre wurde durch die Experimentaluntersuchungen von Voit und Rubner beseitigt, aber ihre Ursache wirkte fort. Denn jeder sah, wie sich der Arbeiter von Brot und

---

[1]) F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **5**, 127 (1881); R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., **24**, 272 (1888); F. Erben, Zeitschr. f. Heilkunde, **24**, 70 (1903); E. Abderhalden u. C. Oppenheimer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 155 (1904). — [2]) F. Kutscher u. J. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **34**, 528 (1902). — [3]) G. v. Bergmann, Hofmeisters Beiträge, **6**, 40 (1904).

Kartoffeln, der Wohlhabende von Fleisch, Ei und Milch nährte, und dieser Anblick gab dem Glauben an die besondere Bedeutung des Eiweißes täglich neue Stützen. Dazu kam die völlige Unkenntnis der Chemiker über den Bau des Eiweißes; der Stoff, aus dem unsere Gewebe bestanden, und den sich jeder, der ihn bezahlen konnte, in seiner Nahrung recht reichlich zu verschaffen suchte, war von einem geheimnisvollen Schleier umgeben, den die Chemie nicht lüften konnte. Noch zu der Zeit, als ich studierte, betrachteten wir das Eiweiß und seine Chemie mit einer Art von mystischem Respekt; Ludwig lehrte: das Eiweiß ist für uns Menschen das kostbarste, was es gibt, das einmal zerstört, von uns nicht wieder aufgebaut werden kann. Kein Wunder, wenn man von einem solchen Körper nicht glauben wollte, daß er im Verdauungskanal wie die Zuckerarten zu Bruchstücken zerschlagen würde.

Heute ist das alles anders geworden. Wir wissen, daß das Eiweiß der Nahrung keinen höheren Nährwert hat, als die Kohlehydrate, und daß ihm nur für bestimmte Zwecke eine besondere Bedeutung zukommt, wir wissen, daß alle Menschen, körperlich arbeitende und körperlich nicht arbeitende, arme und reiche, etwa gleichviel Eiweiß in der Nahrung haben (Vorlesung 22), wir kennen die Bausteine des Eiweißes und die Art ihrer Verknüpfung ziemlich vollständig. Und gerade die Untersuchung dieser Bausteine, davon ging ich aus, hat den Beweis geliefert, daß das Nahrungseiweiß sehr gründlich umgearbeitet werden muß, um Körpereiweiß zu werden. Den Beweis liefert folgende Tabelle, in der nebeneinander für drei wichtige Nahrungseiweiße, das Kasein der Kuhmilch, das Zein des Maises und das Gliadin des Weizens, und für vier Eiweißkörper des Organismus, den Leim, das Histon des Thymus, das Syntonin der Muskeln und das Lebereiweiß die Zusammensetzung aus fünf Spaltungsprodukten angegeben ist, die Kossel und seine Mitarbeiter und andere quantitativ bestimmt haben.[1])

	Von 100 *g* Stickstoff kommen auf				
	Arginin	Histidin	Lysin	Glykokoll	Tyrosin
Im Kasein	4·8	2·6	5·8	0	4·5[3])
„ Zein	4	1·4	0	0	10·1
„ Gliadin	5	2	0	0·7[5])	2·1
„ Leim	10	0·4	6	20 [2])	0
„ Histon (Thymus)	25	2	8	0·5[4])	6·3
„ Syntonin	10	4·5	4	—	1·4[3])
„ Lebereiweiß	9	2·4	4	—	—

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, **31**, 165 (1900); **33**, 347 (1901); **38**, 111 (1903); **44**, 335 (1905). — [2]) E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 70 (1902). — [3]) F. Reach, Virchows Archiv, **158**, 288 (1899). — [4]) E. Abderhalden u. P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **41**, 278 (1904). — [5]) E. Abderhalden u. F. Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **44**, 276 (1905).

Wie Sie sehen, sind die Differenzen in der Zusammensetzung groß, ich weise besonders auf die Lysinfreiheit der genannten Pflanzeneiweiße hin und auf den hohen Gehalt der Zelleiweiße und des Leims an Arginin und an Glykokoll. Die Differenzen werden in vielen Einzelheiten noch größer werden, wenn wir die Zusammensetzung des Nahrungs- und des Körpereiweißes erst besser übersehen werden. So baut der Organismus des Pflanzenfressers aus den schwefelarmen Pflanzeneiweißen unter Umständen in kurzer Zeit bedeutende Mengen von Keratin auf, das 20% Cystin enthält, so bildet der Haifisch sein eisenhaltiges und auch sonst sehr charakteristisch gebautes Hämoglobin auf, und nährt sich hauptsächlich von Tieren, die kein Hämoglobin besitzen, sondern statt dessen das blaue, kupferhaltige Hämocyanin. So stellt jedes wachsende Säugetier erhebliche Mengen von Leim her, so der mütterliche Organismus große Mengen von Kasein aus ganz anders geartetem Eiweiß. Diese Neubildung erfordert einen weitgehenden Abbau, eine gründliche Zerlegung des Nahrungseiweißes, aus den großen Unterschieden im Bau des Nahrungs- und des Gewebeeiweißes ergibt sich der sichere Beweis dafür, daß die Eiweißkörper im Verdauungskanal nicht nur gelöst, sondern bis zu ihren Bausteinen gespalten werden.

Aber es läßt sich auf diesem Wege freilich nur beweisen, daß die Eiweißkörper, bevor sie Teil des Organismus werden, bis weit herunter abgebaut werden müssen. Ein Teil könnte immerhin nur zu Pepton werden, es könnten also noch einzelne Aminosäuren im Zusammenhange bleiben. Kossel[1]) berechnet, daß selbst bei der Bildung der stark abweichenden Protamine nicht notwendig eine komplette Zertrümmerung des Eiweißmoleküls angenommen werden muß; die Zahlen lassen die Möglichkeit zu, daß ein gewisser Kern ungespalten erhalten bleibe. Physiologisch würde im Grunde nicht viel darauf ankommen. Daß der größere Teil des Nahrungseiweißes vor der Resorption zu Aminosäuren wird, ist ja sicher, und ob einige Aminosäuren dabei im Zusammenhange bleiben, das ändert an dem Prinzip nichts. Übrigens scheint es mir, angesichts des konstanten Gehalts der resorbierenden Epithelien an peptonspaltenden Fermenten recht unwahrscheinlich zu sein, und ich wollte Sie nur darauf hinweisen, daß die Möglichkeit einer Resorption von Pepton und von Albumosen immerhin besteht. Borchardt[2]) hat Katzen und kleinen Hunden eine sehr große Menge — 70 und 80 *g* — einer kenntlichen Elastinalbumose in Lösung per os gegeben und konnte dann die Albumose im Blute und verschiedenen Organen nachweisen. Aber das ist eine unphysiologische Überschwemmung des Verdauungsapparates; als er dieselbe Albumose in Milch gelöst saufen

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **44**, 348 (1905); F. Weiss, ibid., **52**, 107 (1907). — [2]) L. Borchardt, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **51**, 506 (1907).

ließ, so daß sie allmählich zur Resorption gelangte, konnte er sie jenseits der Darmwand nicht auffinden. Szumowski[1]), der ähnliche Versuche gemacht hat, kam zu ganz negativen Resultaten, und auch Nolf[2]) konnte Erscheinungen, die für eine Resorption von Albumosen sprechen, nur beobachten, wenn er ganz riesige Mengen von Albumosen direkt in den Dünndarm einführte.

Zu demselben Ergebnisse führen die Stoffwechselversuche der letzten Jahre. Man wußte seit langem, daß man an Stelle der nativen Eiweißkörper, die in der Nahrung vorhanden sind, Albumosen und Peptone setzen könne, ohne daß sich das Verhältnis von Stickstoffzufuhr zu Stickstoffabgabe verschiebt, also ohne daß der Körper von seinem Stickstoffbestande etwas abzugeben braucht. Als nun Kutscher gezeigt hatte, daß bei der Selbstverdauung des Pankreas die Biuretreaktion schwindet, und als die oben angeführten Tatsachen bekannt wurden, die für eine Zerlegung des Nahrungseiweißes bis zu Aminosäuren sprachen, machte Löwi[3]) den entsprechenden Versuch mit den Selbstverdauungsprodukten des Pankreas, und mit positivem Erfolge. Hunde scheiden während einiger Tage nicht mehr Stickstoff aus, als sie in der Nahrung zugeführt erhalten, wenn der Nahrungsstickstoff ausschließlich aus den biuretfreien Endprodukten der Trypsinverdauung besteht. Dies Ergebnis ist dann von Henriquez und Hansen[4]) und von Abderhalden[5]) bestätigt und auf andere, besser gekannte Eiweißkörper als die des Pankreas, vor allem das Kasein, ausgedehnt worden. Aber die Versuche sind nicht ganz eindeutig; denn, wie erwähnt, spaltet das Trypsin die Eiweißkörper ja nicht vollständig, und die Versuche, an Stelle des tryptisch verdauten anderweit gespaltenes Eiweiß zu verfüttern, führten lange Zeit nicht zu klaren positiven Resultaten. Die technischen Schwierigkeiten, Tiere mit künstlichen Nahrungsgemischen zu füttern, sind enorm[6]): der Wohlgeschmack und die von ihm abhängigen Reflexe fehlen, an Stelle der äußerst langsamen und allmählichen Zufuhr des Chymus in den Darm tritt leicht eine plötzliche Überschwemmung, Verdauungsstörungen, abnorme Umsetzungen, Stickstoffverluste, Ausscheidungen von Körpern, die sonst verbrannt werden, sind die Folge.[7]) Auch direkte toxische

[1]) W. Szumowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **36**, 198 (1902). — [2]) P. Nolf, Bull. de l'Acad. royale de Belgique (Classe des Sciences), 1903, 1129 u. 1149; 1904, 153. — [3]) O. Löwi, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **48**, 303 (1902.) — [4]) V. Henriquez u. C. Hansen, Zeitschrift f. physiol. Chem., **43**, 417 (1905); **48**, 383; **49**, 113 (1906). — [5]) E. Abderhalden u. P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 528 (1904); **44**, 198 (1905); E. Abderhalden u. B. Oppler, ibid. **51**, 226 (1907). — [6]) Henriquez u. Hansen, Abderhalden u. Rona l. c.; E. Lesser, Zeitschr. f. Biol., **45**, 497 (1904); H. Lüthje, Pflügers Archiv, 113, 547. (1906); Eigene Beobachtungen. — [7]) N. Zuntz, Ber. d. Deutsch. pharm. Gesellsch., 12. Jahrg., 1902, 363; A. Löwy u. C. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem., **43**, 338 (1904); L. Jakob, Zeitschrift f. Biol., **48**, 19 (1906); W. Falta u. C. Noeggerath, Hofmeisters Beitr., **7**, 313 (1905).

Wirkungen spielen möglicherweise eine Rolle. Dazu kommt, daß bei der Säurespaltung, die Henriquez und Hansen und Abderhalden und Rona als vollständige Zerlegung des Eiweißes angewandt haben, Racemisierungen und sekundäre Veränderungen mancher Aminosäuren unvermeidlich sind. Schließlich sind Abderhalden und Rona[1]) aber doch der Schwierigkeit Herr geworden. Sie fütterten einen jungen Hund 21 Tage lang mit Stärke, Traubenzucker, Schmalz und mit Fleisch, das mit Trypsin und Erepsin 3 Monate lang verdaut war, und sie beobachteten die Zeit über Stickstoffretention und Zunahme des Körpergewichtes. Mit diesem Versuche ist der Beweis erbracht, daß es für den Eiweißstoffwechsel keinen Unterschied macht, wenn man einem Tiere statt des Eiweißes dessen letzte Spaltungsprodukte verfüttert. Es ist nicht bewiesen, aber doch äußerst wahrscheinlich, daß das gesamte Nahrungseiweiß vor seinem Eintritt in den Körper zu Aminosäuren zerlegt wird. Daß daneben einzelne Komplexe in Zusammenhang bleiben, daß also auch Pepton als solches aufgesogen wird, bleibt, wie gesagt, immerhin möglich, aber von Bedeutung kann es nicht sein, und das große Interesse, das man jahrelang den Albumosen und Peptonen entgegengebracht hat, ist heute verschwunden.

Wichtiger ist eine andere Frage, ob denn nämlich native, gelöste Eiweißkörper nicht eventuell als solche, ganz unverdaut assimiliert werden können. Der Dünndarm kann, das ist sicher, gelöste, kolloidale Eiweiße resorbieren[2]), aber diese kommen für gewöhnlich in der Nahrung ja gar nicht vor; die Nahrungseiweiße der Fleisch- und Pflanzenfresser sind vielmehr größtenteils fest und nicht wasserlöslich. Zumal der Mensch genießt fast ausschließlich Eiweiß, das durch Hitze denaturiert ist. Es war daher von vornherein selbstverständlich, ist aber auch noch durch besondere Versuche demonstriert worden[3]), daß sich „parenteral", d. h. mit Umgehung des Verdauungstraktes eingeführte Eiweißkörper ganz anders verhalten, als wenn sie in natürlicher Weise den Verdauungstrakt passieren. Auch hier bestehen noch mancherlei Widersprüche, die um so schwerer aufzuklären sind, als die

---

[1]) E. Abderhalden und P. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem., **52**, 507 (1907). — [2]) C. Voit und J. Bauer, Zeitschr. f. Biol., **5**, 536 (1869); R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **56**, 579 (1894); G. Friedländer, Zeitschr. f. Biol., **33**, 264 (1896); E. Waymouth Reid, Philosophical Transact., Ser. B., **192**, 211 (1900). — [3]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., **24**, 272 (1888); W. Szumowski, Zeitschr. f. physiol. Chem., **36**, 198 (1902); J. Munk u. M. Lewandowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1899, S. 531. — L. B. Mendel u. E. W. Rockwood, Americ. Journ. of Physiol., **12**, 336 (1904); H. Friedenthal u. M. Lewandowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1899, Suppl., S. 73; H. Sachs, ibid. 1903, S. 494; F. P. Underhill, Americ. Journ. of Physiol., **9**, 345 (1903); P. Nolf, Arch. de biologie (van Beneden u. van Bambeke) **20**, 55 (1903); derselbe, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique (Classe des sciences) 1903, pag. 1129 u. 1149; 1904, pag. 153.

subkutan oder intravenös eingeführten Eiweißkörper unter Umständen anscheinend durch die Galle oder auch direkt durch die Epithelien der Darmwand ausgeschieden und auf diese Weise doch noch in den Darm gelangen können.[1]) Sicher ist nach diesen Versuchen nur, daß mit den Eiweißkörpern auf dem normalen Wege starke Veränderungen vor sich gehen müssen. Das Entscheidende für die Frage der Resorption ungespaltenen Eiweißes ist, daß sie eben für gewöhnlich nicht vorkommt; selbst wenn der Mensch rohe Eier oder Frutti di mare genießt, selbst wenn der Fleischfresser Blut trinkt, so beginnt doch schon im Magen die Verdauung.

Für einen Eiweißkörper ist seine Resorption ohne vorherige Spaltung gelegentlich vermutet worden, nämlich für das Milchalbumin, und man hat seinem direkten Passieren eine große Bedeutung zugeschrieben. Man nahm ohne weiteres an, das Milchalbumin sei identisch mit dem Albumin des Blutes und der Säugling könne dergestalt ohne Verdauung „arteigenes“ Eiweiß assimilieren[2]); die Überlegenheit der Muttermilch gegenüber der Kuhmilch in der Ernährung des menschlichen Säuglings sollte hierin begründet sein. Diese ganze Anschauung steht völlig in der Luft; das Milchalbumin ist chemisch überhaupt nicht untersucht und es steht daher in gar keiner Weise fest, ob es mit einem der Serum- und der Körpereiweiße identisch ist oder nicht. Die größere Zuträglichkeit der Muttermilch für den Säugling kann zahlreiche andere Ursachen haben und der tatsächliche Befund im Verdauungskanal des Neugeborenen spricht durchaus dafür, daß er das Milcheiweiß nicht anders verdaut als der Erwachsene. Alle untersuchten Säugetiere bringen Trypsin[3]) und Erepsin[4]) mit auf die Welt, der Mensch und manche andere auch Pepsin[5]), die Reflexe der Magensaftsekretion und der Magenmotilität sind angeboren[6]), bei Fütterung mit Milchalbumin ist die Zusammensetzung des Darminhalts bei saugenden Tieren keine andere als sonst.[7]) Kurz, wenn wir bisher auch nicht mit voller Sicherheit ausschließen können, daß ein Teil des Milchalbumins eine Sonderstellung einnimmt, alle bekannten Tatsachen sprechen dafür, daß die Milcheiweiße sich auch beim Säugling wie jedes andere Eiweiß verhalten, d. h. daß sie abgebaut und zerlegt werden.

Meine Herren! Die Feststellung, daß die Eiweißkörper der Nahrung vor ihrer Resorption erst zerlegt werden, ist von erheblicher Bedeutung.

[1]) A. Gürber u. B. Hallauer, Zeitschr. f. Biol., **45**, 372 (1904); E. Freund, Zeitschrift f. exper. Path. u. Therapie, **4** (1907). — [2]) F. Hamburger, Arteigenheit und Assimilation. Wien 1903; F. Hamburger u. B. Sperk, Wiener klin. Wochenschr., 1904, Nr. 23; A. Schloßmann, Arch. f. Kinderheilkunde, **41** (Biochem. Zentralbl. **3**, 761), (1905); Ganghofer und J. Langer, Münchener med. Wochenschr., 1904, II, 1497. — [3]) Vgl. S. 80. — [4]) Eigene Beobachtung. — [5]) Vgl. Vorlesung 5. — [6]) O. Cohnheim u. F. Soetbeer, Zeitschrift f. physiol. Chemie, **37**, 467 (1903). — [7]) L. Langstein, Jahrb. f. Kinderheilkunde, **64**, Ergänzungsheft S. 154 (1906).

Denn wenn der Körper eigentlich gar nicht Eiweiß in der Nahrung erhält, sondern Aminosäuren, so müssen erstens alle die verschiedenen Eiweißkörper der Nahrung, falls sie nur die nötigen Bausteine enthalten, physiologisch gleichwertig sein, und es muß zweitens gleichgültig sein, ob der Körper an Stelle von ungespaltenem Eiweiß eine gewisse Menge des Stickstoffs in Form von Aminosäuren oder von Pepton erhält. Damit stimmt nun die praktische Erfahrung durchaus überein. Bei Stoffwechselversuchen hat man von jeher nur den Stickstoff der Nahrung bestimmt und ihn als Eiweiß gerechnet, obwohl man ja wußte, daß beispielsweise in Kartoffeln und Rüben 50% des Stickstoffs nicht in eiweißartiger Form vorhanden sind, sondern als Aminosäuren. Bei der Untersuchung der tatsächlichen Nahrung verschiedener Nationen und Klassen sind irgend welche Differenzen im Nährwert pflanzlicher und tierischer, zubereiteter und unzubereiteter Eiweißkörper niemals zur Beobachtung gekommen. Es gibt gewiß Unterschiede: so haben Graffenberger[1]), Falta[2]) und Voigt[3]) die Schnelligkeit der Stickstoffausscheidung nach Aufnahme verschiedener Eiweißkörper sehr verschieden gefunden; ähnliche Verschiedenheiten bestehen in der Fähigkeit der einzelnen Eiweißkörper, Zucker und Glykogen zu bilden[2,4]), Azeton zu bilden oder die Bildung von Azeton zu verhindern.[5]) Wenn wir erst die Bedeutung und das Schicksal der verschiedenen Aminosäuren im Stoffwechsel kennen, so werden wir vermutlich finden, daß das Fehlen einzelner Aminosäuren in gewissen Eiweißen diesen nur eine beschränkte Verwertbarkeit gestattet; für Leim[6]), Zein[7]) und Protamin[8]) scheinen Erfahrungen dafür vorzuliegen. Wir müssen uns hüten, hier irgend etwas Sicheres auszusagen, solange wir über den intermediären Stoffwechsel des Eiweiß so völlig ununterrichtet sind.

Denn wenn wir mit ziemlicher Bestimmtheit sagen können, daß die Verdauung in einer Zerlegung des Eiweißes in Aminosäuren besteht, so versagen unsere Kenntnisse nun bei der Frage nach dem weiteren Schicksal dieser Aminosäuren. Ich sagte Ihnen, daß die ältere Physiologie eine Restitution der Peptone zu Eiweiß in der Darmwand angenommen hatte, und als sich nun herausstellte, daß die Verdauung über

---

[1]) L. Graffenberger, Zeitschr. f. Biol., **28**, 318 (1891). — [2]) M. Falta, Deutsches Arch. f. klin. Med., **86**, 517 (1906); Naturforsch.-Gesellsch. in Basel, XV (1903); 21. Kongr. f. innere Med., S. 496; v. Volkmanns klin. Vorträge, Nr. 405. — [3]) H. Voigt, Hofmeisters Beiträge, 8, 409 (1906). — [4]) Bendix, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 479 (1901); P. G. Stilles und G. Lusk, Americ. Journ. of Physiology, **9**, 380 (1903). — [5]) L. Borchardt, Zentralbl. f. die ges. Physiol. u. Path. des Stoffwechsels, 1906, Nr. 21. — [6]) M. Kauffmann, Pflügers Arch., **109**, 440 (1905); O. Krummacher, Zeitschr. f. Biol., **42**, 242 (1901); J. Kirchmann, ibid., **40**, 54 (1900). In beiden letzten Arbeiten die ältere Literatur. — [7]) E. G. Willcock u. F. G. Hopkins, Journ. of Physiology, **35**, 88 (1906). — [8]) V. Henriquez und C. Hansen, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, **49**, 113 (1906).

die Peptone heraus zu Aminosäuren fortschritt, da haben manche einfach die bisherige Lehre festgehalten und die Synthese nur aus Aminosäuren statt aus Pepton erfolgen lassen. Wir sehen ja oft, wie eine Theorie, einmal aufgestellt, ein selbständiges Dasein gewinnt, und daß Untersuchungen über sie angestellt werden, als ob die Richtigkeit oder Unrichtigkeit der Theorie an sich Bedeutung für die Wissenschaft hätte. Nichts kann falscher sein. Die Theorie wurde ersonnen, um bestimmte Tatsachen zu erläutern, und entsprach einem bestimmten Stande des Wissens. Wenn diese Tatsachen und die allgemeinen Anschauungen sich geändert haben, so kann man gewöhnlich die Theorie soweit verändern, daß sie noch einigermaßen möglich ist. Aber Nutzen stiftet man damit nicht, sondern man versperrt sich nur den Weg zu einer neuen unbefangenen Fragestellung. Wenn wir unbeeinflußt von irgend einer Doktrin nur die heute feststehenden Tatsachen betrachten, so sehen wir:

1. Im Blute der höheren Tiere — und die untersuchten Wirbellosen verhalten sich nicht anders — lassen sich während der Resorption keine Peptone, keine Aminosäuren und keine anderen Eiweißkörper nachweisen[1]) als wenn nicht resorbiert wird. Diese negativen Befunde, auf die sich die früheren Annahmen wesentlich stützten, beweisen bei dem raschen Wechsel des Blutes gar nichts. Aus den Beobachtungen über die Schnelligkeit der Fleischverdauung — in 5 Minuten passierten 0·105 *g* Stickstoff den Pylorus — und aus der bekannten Umlaufsgeschwindigkeit des Blutes läßt sich berechnen, daß selbst bei schnellster Aufsaugung und wenn keine anderen Organe eingreifen, nicht mehr als 0·03 *g* Eiweiß oder Eiweißspaltungsprodukte im Liter Blut enthalten sein können.

2. Die Zusammensetzung des Organismus läßt sich — abgesehen von den Reservematerialien — durch die Ernährung nicht verändern. Das Protoplasma der Zellen, die Zwischensubstanz in den Organen, die Muskeln, die Blutkörperchen und die Blutflüssigkeit setzen sich in einer bei jeder Tierart unabänderlichen und bei verschiedenen Tieren recht ähnlichen Weise aus Wasser, Eiweißkörpern, Nukleinsäure, Lezithin, Salzen usw. zusammen; jedem Gewebe entsprechen bestimmte Eiweißkörper, die von der Nahrung unabhängig und auch bei verschiedenen Tierarten recht konstant sind.[2]) Selbst durch relativ grobe Eingriffe ist keine Änderung in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper zu erzielen[3]), nur bei Vergiftungen, die zur

---

[1]) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biol., **24**, 272 (1888); F. Kutscher u. J. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **34**, 528 (1902); O. Cohnheim, ibid., **35**, 399 (1902); E. Abderhalden und C. Oppenheimer, ibid., **42**, 155 (1904); E. Abderhalden u. F. Samuely, ibid., **46**, 193 (1905). — [2]) E. Abderhalden, A. Gigon u. E. Strauß, Zeitschr. f. physiol. Chem., **51**, 311 (1907). — [3]) E. Abderhalden u. F. Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 193 (1905); E. Abderhalden u. P. Rona, ibid., **46**, 179 ((1905); P. Morawitz, Hofmeisters Beitr., **7**, 153 (1906).

Zerstörung der Gewebsorganisation führen, verändert sich die Zusammensetzung des Gewebseiweißes.[1])

3. Durch noch so reichliche Eiweißfütterung läßt sich ein Eiweißansatz nicht oder nur ganz vorübergehend erzielen.[2]) Sobald ein Organ oder der ganze Organismus wächst oder sich regeneriert, werden dagegen gewaltige Mengen von Stickstoff retiniert, und zwar ausschließlich in Form von Eiweiß, vielleicht nur als Gewebseiweiß.[3]) Und dieser Eiweißansatz ist, falls überhaupt nur hinreichende Mengen von Stickstoff, Schwefel und Phosphor dargeboten werden, durchaus unabhängig von dem Eiweißgehalt der Nahrung, er hängt vielmehr nur von der Tätigkeit und dem jeweiligen Bedarf der Organe und Gewebe ab.

4. Falls die Gewebe sich nicht erneuern oder vermehren und also kein Eiweißansatz zustande kommt, erfolgt die Wiederausscheidung des Nahrungseiweißes außerordentlich rasch. Genaueres wissen wir hierüber nicht: denn die Nahrung bleibt ja zunächst lange im Magen liegen und die wirkliche Resorptionszeit liegt beträchtlich später als die bisher gemessene Zeit der Nahrungsaufnahme. Um so mehr fällt ins Gewicht, daß nach den übereinstimmenden Angaben von Rubner[4]), Zuntz[5]), Frank und Trommsdorf[6]), Graffenberger[7]) u. a. die Hauptmenge des Stickstoffs einer eiweißreichen Mahlzeit in kürzester Zeit bis zu Harnstoff verwandelt, den Körper verläßt, und daß auch der Kohlenstoff des Eiweißes bald nachfolgt.[4, 6])

Die weitaus einfachste Deutung für diese Tatsachen ist die, daß die resorbierten Aminosäuren vom Verdauungskanal her den Organen zugeführt werden, um dort entweder wie andere Nahrungsstoffe verbrannt oder als Baumaterial zum Aufbau der Körpergewebe benutzt zu werden. Wollte man annehmen, daß alle resorbierten Aminosäuren in der Darmwand zu Bluteiweiß würden, so müßten die Eiweißkörper des Blutes fortdauernd zersetzt und wieder restituiert werden. Der Mensch besitzt 200—250 *g* Serumeiweiß, er nimmt am Tage etwa 100 *g* Nahrungseiweiß auf; schon diese Zahlen machen die Vorstellung einer Eiweißsynthese in der Darm-

---

[1]) A. Kossel, Berliner klin. Wochenschr., 1904, Nr. 41; A. J. Wakeman, Zeitschr. f. physiol. Chem., **44**, 335 (1905). — [2]) C. v. Voit, Hermanns Handb. d. Physiol., Bd. VI, 1, S. 103ff. (1881). — [3]) W. Caspari, Pflügers Archiv, **83**, 509 (1901); K. Bornstein, ibid., **83**, 540 (1901); **106**, 66 (1904); J. Kaup, Zeitschr. f. Biol., **43**, 221 (1902); N. Svenson, Zeitschr. f. klin. Medizin, **43**, 86 (1901); H. Lüthje, ibid., **44**, 1, (1901); H. Lüthje und C. Berger, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **81**, 278 (1904); M. Rubner u. O. Heubner, Zeitschr. f. Biol., **36**, 1 und **38**, 315; Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap., **1**, (1905). — [4]) M. Rubner, Energieverbrauch bei der Ernährung. Leipzig u. Wien 1902. — [5]) J. Frentzel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1899, 383. — [6]) O. Frank und R. Trommsdorf, Zeitschr. f. Biol., **43**, 258 (1902). — [7]) L. Graffenberger, Zeitschr. f. Biol., **28**, 311 (1891).

wand sehr unwahrscheinlich. Wichtiger ist, daß wir den Zweck einer solchen gar nicht einzusehen vermögen.

Wir müssen ja bei dem Nahrungseiweiß zwei Dinge unterscheiden. Einmal ist es Kraftquelle, so gut wie Zucker und Fett, und wird also irgendwo in den Geweben zu den Endprodukten verbrannt, zu Kohlensäure, Wasser, Harnstoff und Schwefelsäure oxydiert. Zweitens dient es unter Umständen dem Körper zum Wachsen und zur Erneuerung der Gewebe. Von dem ersten Teil des Eiweißes konnte wohl die ältere Physiologie annehmen, es müsse ein Teil des Protoplasmas werden, um verbrannt zu werden. Wir werden aber später (Vorlesung 20) die Unhaltbarkeit dieser älteren Vorstellungen kennen lernen, nach denen die lebendige Substanz sich selbst verbrenne: mit der Entdeckung der Zymase und der Oxydationsfermente im Organismus der höheren Tiere sind sie widerlegt worden. Und selbst wenn das Eiweiß, wofür kein Grund vorliegt, eine Ausnahme bilden sollte, so würde das hier nichts ändern. Denn wenn alles Eiweiß erst Organeiweiß würde, so verhielte sich auch das schließlich zur Verbrennung kommende wie das Eiweiß, das dem Körper zum Wachsen, zum Aufbau und zur Erneuerung seiner Organe dient. Für diesen zweiten Anteil des Eiweißes, der beim Säugling fast die Hälfte, beim Erwachsenen vermutlich nur einen kleinen Teil des täglichen Nahrungseiweißes beansprucht, kann eine vorherige Verwandlung in Bluteiweiß erst recht nicht in Betracht kommen, da sie ganz zwecklos wäre. Denn der Unterschied zwischen dem Myosin der Muskeln oder dem Gewebseiweiß der Leberzelle und zwischen dem Bluteiweiß ist ja ebenso groß, wie der zwischen dem Nahrungs- und dem Bluteiweiß, ja bei Fleischfressern vermutlich oft viel größer. Wären die Eiweißkörper des Blutserums der „Wanderungsstoff" für den Transport des Nahrungseiweißes, so müßte dieser zweimal von Grund aus umgebaut werden, ehe er Organeiweiß werden könnte, eine unwahrscheinliche und durch nichts gestützte Annahme.

Nun hat man in letzter Zeit Wert darauf gelegt[1]), daß jede Tierart ihr eigenes artspezifisches Eiweiß besitze und daß die Bedeutung der Verdauung auch darin liege, daß artfremdes Eiweiß vor der Assimilation in arteigenes umgewandelt werden müsse. In der Tat, wenn man einem Säugetier Blut oder Organe irgend einer Tierart einspritzt, so enthält sein Blutserum ein sog. Präzipitin, d. h. einen Stoff, der nur mit dem Blut oder mit Organsaft der betreffenden Art einen Niederschlag gibt.[2]) Es hat sich ergeben, daß diese Präzipitine ziemlich streng artspezifisch sind, daß also die präzipitogene Substanz in allen Organen und Flüssigkeiten einer Tierart, aber auch nur dieser Tierart, vorhanden ist, daß dagegen zwischen

[1]) F. Hamburger, Arteigenheit und Assimilation. Wien, 1903; E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **44**, 17 (1905); Zentralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh., 5, 647 (1904). — [2]) E. v. Dungern, Die Antikörper, Jena 1902. Daselbst die Literatur.

den einzelnen Organen eines Individuums nur geringe Verschiedenheiten obwalten. Nun enthält der Niederschlag bei der Präzipitinreaktion immer Eiweiß und so schloß man daraus, alle Eiweißkörper einer Art hätten irgend etwas für diese Art Charakteristisches an sich, und brachte die tiefgehende Spaltung der Eiweißkörper, von der eben die Rede war, mit dieser Artverschiedenheit in Beziehung. Indessen mit Unrecht, da die Präzipitinreaktion gar nicht auf den Eiweißkörpern beruht, sondern auf irgendwelchen unbekannten Stoffen.[1]) Die Eiweißköper der Organe eines Tieres sind verschieden, die Eiweißkörper der entsprechenden Organe verschiedener Tierarten aber nicht oder wenig; baut ein Tier die Eiweißkörper seiner Muskeln neu auf, so muß es das Nahrungseiweiß zerlegen und umbauen, aber dieser Umbau ist in gleicher Weise erforderlich, ob das Tier Pflanzeneiweiß zu sich nimmt oder Serumeiweiß und Kasein der eigenen Art. Nicht erforderlich wäre er, wenn das Tier Muskeleiweiß einer anderen Art frißt. Wir kennen heute die Zusammensetzung der Eiweißkörper als chemische Individuen aus Glykokoll, Leuzin, Arginin usw. Eine „artspezifische Gruppe" hat darin keinen Platz mehr. Wie gesagt, welcher Art die Präzipitine und Präzipitogene sind, das wissen wir nicht, aber für die Frage der Eiweißresorption und der Eiweißassimilation kann die Präzipitinreaktion und was damit zusammenhängt, nicht herangezogen werden. Wir haben heute keine Möglichkeit zu entscheiden, in welcher Form das resorbierte Eiweiß vom Darm nach den Organen transportiert wird. Verwerfen können wir nur die Hypothese eines Transports in Form der Serumeiweiße.

Übrigens wollen wir nicht vergessen, daß die Nahrungsaufnahme und der Aufbau der Gewebs- aus dem Nahrungseiweiß nur ein einzelner, wenn auch der wichtigste Fall ist, bei dem Eiweiß transportiert und gleichzeitig aus einem Eiweiß in ein anderes verwandelt wird. Bekannt ist die Entdeckung Mieschers[2]), daß der Rheinlachs während der Laichzeit nicht frißt und seine mächtig wachsenden Eierstöcke oder Hoden aus einschmelzendem Muskeleiweiß aufbaut; die Erscheinung ist unter den Tieren, die sich an bestimmten Laichplätzen in Menge sammeln, weit verbreitet. Bekannt sind die gewaltigen Stoffverdauungen bei der Metamorphose der Amphibien, Insekten etc. Doch kennt man sie auch beim höheren Tier. Nach beendeter Sekretion bauen sich die Drüsenzellen wieder auf, bilden also neues Gewebseiweiß, gleichgültig ob der Organismus hungert oder er-

---

[1]) Rostoski, Münchener med. Wochenschr., 1902, S. 740; Obermayer und Pick, Wiener klin. Rundschau, 1902, Nr. 15; Hofmeisters Beitr., 7, 455 (1906); H. Braus, Arch. f. Entwicklungsmechanik 22, 564 (1906); J. Bang u. J. Forssmann, Hofmeisters Beitr., 8, 238 (1906); R. Gottlieb und G. Lefmann, Mediz. Klinik, 1907, Nr. 15. — [2]) F. Miescher, Vers. d. naturforsch. Ges. zu Basel, 6, 138 (1874); A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., 44, 348 (1905); F. Weiss, ibid. 52, 107 (1907).

nährt ist; auch der Hungernde baut Spermatozoen auf, in der hungernden Frau wächst der Embryo, die hungernde Frau sezerniert Milch, das Karzinom wächst ohne Nahrungsaufnahme auf Kosten der Gewebe usw. Vermutlich werden wir noch sehr viele Beispiele kennen lernen. Gemeinsam ist ihnen allen, daß das Wachstum das primäre und die Zufuhr höchstens die Voraussetzung, aber nicht die Ursache des Wachstums ist.[1])

Bei keiner dieser Wanderungen wissen wir, wie weit herab das Eiweiß zerlegt wird. Zum Teil muß es zu Aminosäuren werden, ein Teil vielleicht nicht einmal ganz so weit[2]), sondern nur zu peptonartigen Produkten. Von größter Wichtigkeit aber ist die Frage, ob der Abbau auch noch tiefer gehen kann, d. h. ob der Organismus der höheren Tiere sein Eiweiß nur aus Aminosäuren aufzubauen vermag oder auch aus anderen stickstoffhaltigen Körpern, etwa gar wie die Pflanze aus Traubenzucker und Ammoniak. Es ist durchaus denkbar, daß der Organismus der Säugetiere nur imstande ist, die Aminosäuren neu aneinanderzufügen, eine Synthese, die nur einen sehr geringen Energieaufwand erfordert[3]) und die etwa der Synthese des Glykogens aus Traubenzucker an die Seite zu stellen wäre. Es ist aber möglich, daß er auch die Aminosäuren aufbaut, wie dies Kossel[4]) für die Purinkörper dargetan hat. Die Frage ist von größtem Interesse, einmal wegen ihrer allgemeinen Bedeutung für die Fähigkeiten der tierischen Zelle und dann auch, weil von ihrer Beantwortung das Urteil über den Eiweißbedarf und verwandte Dinge abhängt (vgl. Vorlesung 22). Aber hier versagen unsere Kenntnisse. Wir finden überall im Gewebe Fermente, die Eiweiß[5]) oder Pepton[6]) in Aminosäuren zerlegen, aber nirgends kennen wir bisher solche, die auf Aminosäuren wirken. Bis zu den Aminosäuren konnten wir den Weg des Nahrungseiweißes verfolgen, dann versinkt es im Dunkeln, und erst die Ausscheidungsprodukte, Harnstoff, Kohlensäure und Schwefelsäure erscheinen wieder am Lichte. Von dem Harnstoff hat v. Schröder[7]) gezeigt, daß er jedenfalls zum Teil[8]) in der Leber synthetisch

---

[1]) Vgl. Vorlesung 22 über den Eiweißansatz bei Arbeit und Rekonvaleszenz und verwandte Fragen. — [2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **44**, 348 (1905); F. Weiß, ibid., **52**, 107 (1907). — [3]) O. Löwi (M. Rubner), Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **48**, 328 (1902); E. Grafe, Arch. f. Hygiene, **62**, 216 (1907). — [4]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **10**, 248 (1886); Tichomiroff, ibid., **9**, 518 (1885); auch R. Burian und H. Schur, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **23**, 55 (1897). — [5]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Medizin, **17**, Suppl., S. 77 (1891); H. Schwiening, Diss., Berlin 1893; M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 149 (1900); **33**, 126 (1901); Hofmeisters Beiträge, **3**, 446 (1903); S. G. Hedin u. S. Rowland, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 341 u. 531 (1901). — [6]) H. M. Vernon, Journ. of Physiol., **32**, 33 (1904); **33**, 81 (1905); E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 1 (1906). — [7]) W. v. Schröder, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., **15**, 364 (1882). — [8]) S. S. Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **29**, 517, 1900.

aus Kohlensäure und Ammoniak gebildet wird, und die Annahme liegt nahe genug, daß aus den Aminosäuren zunächst Ammoniak abgespalten und die restierende Fettsäure dann erst weiter oxydiert wurde. Von dem wenigen, was wir wirklich wissen, wird in Vorlesung 20 die Rede sein. Und wir können uns bei dieser Frage auch nicht einmal auf Analogien bei anderen Wesen beziehen. Über den Eiweißstoffwechsel der Wirbellosen wissen wir gar nichts und im Gegensatz zum Kohlehydratumsatz versagt hier auch die Pflanzenphysiologie. Die Lehre vom Stoff- und Kraftwechsel der Pflanzen [1]) ist ja in einer Weise gefördert, um die wir Menschen- und Tierphysiologen die Botaniker beneiden müssen, und ganz besonders gilt das, dank den Forschungen E. Schulzes [2]), auch von dem Eiweißumsatz in den höheren Pflanzen. Bei diesen bekommt der Embryo eine große Menge Reserveeiweiß mit auf den Weg, das ihm in der ersten Zeit seines Wachstums als Baumaterial dient. Sobald er zu wachsen anfängt, zerlegt er das Reserveeiweiß durch Fermente (vgl. S. 209) in Aminosäuren und baut aus diesen Aminosäuren seine Organe auf. Aber auch hier sind die Aminosäuren die Grenze unseres Wissens; die ersten Umwandlungsprodukte, die vermutungsweise aus ihnen entstehen können, vermochte E. Schulze [3]) nicht nachzuweisen. Nur die Bildung von Ammoniak ist wahrscheinlich gemacht, und dann entstehen aus Asparagin- und Glutaminsäure Asparagin und Glutamin, die sich durch ein Plus einer NH_2-Gruppe unterscheiden und die nach E. Schulze den Beginn der Eiweißsynthese darstellen. Ferner ist es sicher, daß das Vorhandensein von Zucker eine Vorbedingung für die Eiweißsynthese darstellt, wobei es aber nicht sicher ist, ob der Traubenzucker in die Synthese eintritt oder etwa nur als Kraftquelle dient. Auch die erwachsene Pflanze zerlegt ihr Eiweiß bei Bedarf in Aminosäuren [4]), und sie baut andererseits aus dem Traubenzucker, der in ihren Chlorophyllapparaten entsteht, und aus den anorganischen Stickstoff- und Schwefelverbindungen, die sie dem Boden oder durch Vermittlung der Wurzelbakterien [5]) der Luft entnimmt, stetig Eiweiß auf. Im letzteren Falle ist ja die Synthese nicht nur aus Aminosäuren, sondern aus ganz anderen Körpern sicher, Kohlenstoff und Stickstoff werden erst zusammengefügt, aber auch hier sind die Zwischenprodukte völlig unbekannt.

---

[1]) W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl., Bd. I, besonders Kapitel 7—10. Leipzig 1897. — [2]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **24**, 18 (1897); **26**, 411 (1899); **30**, 241 (1900); **45**. 38 (1905); **47**, 507 (1906); Landwirtschaftliche Jahrbücher, **35**, 261 (1906). In diesen Arbeiten stehen Zusammenfassungen der übrigen Arbeiten von E. Schulze und seinen Mitarbeitern. — [3]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **47**, 507 (1906). — [4]) (E. Schulze u.) A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **49**, 72 (1906). — [5]) Hellriegel, Winogradsky, Zit. nach Pfeffer, l. c. S. 383 ff.

Die einzigen Wesen, bei denen wir den Umbau des Eiweißes über die Aminosäuren hinaus bisher verfolgen können, sind manche Bakterienarten, aber wir werden bei Besprechung des intermediären Stoffwechsels (Vorlesung 20) sehen, wie wenig man das hier Beobachtete auf die höheren Tiere übertragen darf. Gerade die charakteristischen Produkte des bakteriellen Stoffwechsels sind beim Säugetier bisher vermißt worden[1]) oder es konnte ihr Vorkommen sogar ausgeschlossen werden.[2])

So können wir denn also zusammenfassend sagen, daß bei der Verdauung des Nahrungseiweißes, wie bei jeder anderen Verwandlung eines Eiweißkörpers in einen anderen, die Eiweißkörper in Aminosäuren zerlegt werden. Von einem gewissen Anteile ist es denkbar, daß diese Zerlegung unvollständig bleibt, daß größere, zusammenhängende Komplexe von Aminosäuren, d. h. Peptone oder Peptide, resorbiert und transportiert werden. Über das weitere Schicksal der Aminosäuren, ihre Verbrennung sowohl wie ihre Verwendung zur Eiweißsynthese wissen wir gar nichts.

In Vorlesung 20 und 22 werde ich einige hier anschließende Fragen besprechen.

---

[1]) F. Kutscher u. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **41**, 332 (1904); **44**, 381 (1905). — [2]) A. Ellinger u. M. Gentzen, Hofmeisters Beiträge, **4**, 171 (1903).

14. Vorlesung.

Nukleinsäure, Hämatin, Lezithin und andere Stoffe der Nahrung.

Meine Herren! Neben den Kohlehydraten, den Fetten und den Eiweißkörpern, die dem Organismus als Kraftquelle dienen, sind in unserer Nahrung noch andere organische Stoffe vorhanden, die im Laufe des Stoffwechsels ebenfalls abgebaut und umgewandelt werden. In Betracht kommende Mengen von Energie können sie nicht liefern, dazu ist ihre Menge zu gering, auch werden sie nicht vollständig oxydiert. Aber sie dienen dem Körper einmal als Material zum Aufbau der Gewebe und sie haben andrerseits Bedeutung für das physiologische Geschehen. Einige von ihnen sind ein notwendiger Bestandteil unserer Nahrung, alle kommen häufig in ihr vor.

In erster Linie ist dies die Nukleinsäure. Die Nukleinsäure ist eine stickstoff- und phosphorhaltige organische Säure von unbekannter Konstitution, aber in der Hauptsache bekannten Bestandteilen. In den Kernen der Eiterzellen fand 1871 Miescher[1]), in den Kernen der Vogel- und Schlangenblutkörperchen Ploß[2]) saure, phorphorhaltige Eiweißkörper. 1874 isolierte Miescher[3]) aus den Spermatozoen des Lachses das Nuklein, und 1889 stellte Altmann[4]) in Drechsels Laboratorium zuerst die Nukleinsäure dar. Die Aufklärung ihres Baues und ihrer Spaltungsprodukte verdanken wir Kossel[5]) und seiner Schule und insbesondere

---

[1]) F. Miescher, Hoppe-Seylers Med.-chem. Unters., S. 441 (1871). — [2]) P. Ploß, ibid., S. 461 (1871). — [3]) F. Miescher, Verh. d. naturforschenden Gesellsch. in Basel, **6**, H. 1, 138 (1874). — [4]) R. Altmann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1889, S. 524. — [5]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **4**, 290 (1880); **7**, 7 (1882); **22**, 188 (1896); Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1891, 181; 1893, 157; Ber. d. deutschen chem. Gesellsch., **26**, 2753 (1893); **27**, 2215 (1894); A. Kossel u. A. Neumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **22**, 188 (1896); A. Kossel und H. Steudel, ibid., **29**, 303 (1900); **37**, 177, 245, 377; **38**, 49 (1903); Y. Inoko, ibid., **18**, 540 (1893); A. Mathews, ibid., **23**, 399 (1897); A. Noll, ibid., **25**, 430 (1898); W. Gulewitsch, ibid., **27**, 292 (1899); W. Jones, ibid., **29**, 20 (1899); **29**,

Steudel.[1]) Danach zerfällt die Nukleinsäure bei der Spaltung durch siedende Säuren, durch starke, kalte Salpetersäure oder durch Fermente in:

1. Adenin oder 6-Aminopurin,
2. Guanin oder 2-Amino-6-oxypurin,
3. Cytosin oder 6-Amino-2-oxypyrimidin,
4. Thymin oder 5 Methyl-2·6-dioxypyrimidin,
5. Phosphorsäure,
6. eine Hexose.

Die Hexose ist bisher nicht als solche dargestellt, sondern nur Umwandlungsprodukte derselben, Lävulinsäure und Epizuckersäure. Bei der Säurespaltung treten als sekundäre Produkte Ammoniak und Huminstoffe auf. Im Pankreas kommt neben der Nukleinsäure noch die die sogenannte Guanylsäure vor, die Guanin, eine Pentose und Phosphorsäure enthält.[2])
Im einzelnen ist folgendes zu bemerken:

1. Phosphorsäure.

Bei der Spaltung erscheint sie als gewöhnliche Orthophosphorsäure. Über die Art ihrer Bindung ist nichts bekannt. Steudel vermutet, daß sie Tetrametaphosphorsäure sei und daß sie mit dem Kohlehydrat, analog der Glyzerinphosphorsäure, verbunden sei.

2. Pyrimidine.

Es sind 3 Pyrimidine aus Nukleinsäuren bekannt, das Uracil, das Thymin und das Cytosin. Bei der Säurespaltung erhält man meist alle 3 nebeneinander, bei der Fermentspaltung entstehen sie in wechselnder Menge. Sie wurden von Kossel und seinen Schülern Ascoli und Neumann entdeckt, die Konstitution wurde von Steudel ermittelt und dann von Emil Fischer[3])

---

461 (1900); A. Ascoli, ibid., 28, 426 (1899); **31**, 161 (1900); M. Goto, ibid., **30**, 473 (1900); T. Araki, ibid., **38**, 98 (1903); S. Kostytschew, ibid., **39**, 545 (1903); H. Plenge, ibid., **39**, 190 (1903); F. Sachs, ibid., **46**, 337 (1905); F. Kutscher, ibid., **32**, 59 (1900); **38**, 170 (1903); K. Shiga, ibid., **42**, 502 (1904); A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1898, 374; 1899, Suppl., S. 552. — [1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 539 (1900); **32**, 241 u. 285 (1901); **39**, 136 (1903); **42**, 165 (1904); **43**, 402 (1904); **46**, 332 (1905); **48**, 425 (1906); **49**, 406 (1906); **50**, 538 (1907); **52**, 62; **53**, 14 (1907). Die letzte Arbeit enthält eine Zusammenfassung der heutigen Kenntnisse. — [2]) Derselbe, Zeitschrift f. Chem., **53**, 539 (1907). — [3]) E. Fischer und G. Roeder, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 3751 (1901).

und Wheeler und Johnson[1]) durch die Synthese bestätigt. Der Pyrimidinring hat folgende Struktur

```
1N—CH6
 ‖  ‖
2HC  CH5
 |   |
3N═CH4
```

die 3 Pyramidine aus der Nukleinsäure haben daher folgenden Bau:

```
HN═CNH2       HN—CO       HN—CO
 |   ‖         |   |       |   |
OC   CH       OC   CH     OC   CCH3
 |   ‖         |   |       |   ‖
HN—CH         HN—CH       HN—CH
 Cytosin       Uracil      Thymin.
```

Von ihnen ist das Cytosin primäres Spaltungsprodukt, das Uracil entsteht dagegen erst sekundär bei der Darstellung oder durch Fermente aus ihm. Das Thymin ist entweder als solches vorhanden oder entsteht aus einem noch unbekannten Methylaminooxypyrimidin. Uracil, Thymin und zweifellos auch Cytosin werden, wie Steudel gezeigt hat, im Hundeorganismus vollständig, d. h. zu Kohlensäure und Harnstoff, verbrannt. Dementsprechend hat man bisher weder im menschlichen noch im Harn anderer Tierarten Pyrimidine beobachtet und auch sonst ist über ihre physiologische Bedeutung nichts bekannt. Ihrem Aufbau nach stehen sie den Purinen sehr nahe, doch gelang es Steudel nicht, Purine aus Pyrimidinen entstehen zu lassen, wenigstens nicht am Hunde.

3. Die Purine.

Sie sind eine der physiologisch interessantesten Gruppen der organischen Chemie. Ihre Konstitution ist von Emil Fischer[2]) aufgeklärt worden. Er hat alle diese Körper, die im tierischen Stoffwechsel eine so große Rolle spielen, synthetisch aufgebaut, und hat es so ermöglicht, ihre Schicksale und Zusammenhänge zu erforschen.

Das Purin, die Grundsubstanz der Gruppe, hat folgenden Bau:

```
      6
 1N═CH
  |   |   7
2HC 5C—NH
  ‖   ‖    >CH8
 3N—C—N
     4  9
```

---

[1]) H. L. Wheeler und T. B. Johnson, Americ. Chemic. Journ., **29**, 492; zit. nach Chem. Zentralbl., 1903, I, 1310. — [2]) Eine Zusammenfassung seiner Purinarbeiten steht Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **32**, 435—504 (1899).

Es besteht also aus einem Pyrimidin- und einem Imidazolring, die miteinander kondensiert sind, oder anders ausgedrückt, aus einem Pyrimidinring, an den ein Harnstoffrest herangetreten ist. Endlich kann man auch, wenigstens bei Purinderivaten, die an dem 2- und 8-Kohlenstoffatom oxydiert sind, von einer dreigliedrigen Kohlenstoffkette sprechen, an die zwei Harnstoffe angefügt sind. In der Wahl der doppelten Bindungen sind gewisse Willkürlichkeiten vorhanden, die sich bei den Oxypurinen darin äußern, daß mehrere tautomere Formen möglich sind. Doch will ich darauf nicht weiter eingehen, sondern die Strukturbilder der 4 Purinbasen aus der Nukleinsäure, sowie einiger anderer physiologisch wichtiger Purine geben. Genaue Beschreibungen der Purine finden Sie entweder in der zitierten Abhandlung von Emil Fischer, oder z. B. in dem Handbuch der Chemie von Roscoe-Schulemmer, Bd. VII, 1899.

Die physiologisch wichtigen Purine haben folgenden Bau:

```
N—CNH2
|
HC   C—NH
     ‖    >CH
N—C—N
```

6-Aminopurin oder Adenin ($C_5H_5N_5$)

```
HN—CO
|
HC   C—NH
‖    ‖    >CH
N—C—N
```

6-Oxypurin oder Hypoxanthin ($C_5H_4N_4O$)

```
HN—CO
|     |
H2NC   C—NH
‖      ‖    >CH
N—C—N
```

2-Amino-6-Oxypurin oder Guanin ($C_5H_5N_5O$)

```
HN—CO
|     |
OC   C—NH
|    ‖    >CH
HN—C—N
```

2,6-Dioxypurin oder Xanthin ($C_5H_4N_4O_2$)

```
N—CNH2
|    |
OC   C—NH
|    ‖    >CO
HN—C—NH
```

6-Amino-2, 8-dioxypurin ($C_5H_5N_5O_2$)

```
HN—CO
|     |
OC   C—NH
|    ‖    >CO
HN—C—NH
```

2,6, 8-Trioxypurin oder Harnsäure ($C_5H_4N_4O_3$)

```
HN—CO
|
OC   C—N—CH3
            >CH
|    ‖
H3CN—C—N
```

3,7-Dimethylxanthin oder 3,7-Dimethyl-2,6-dioxypurin oder Theobromin ($C_7H_8N_4O_2$)

```
H3CN—CO
|     |
OC   C—NCH3
|    ‖    >CH
H3CN—C—N
```

1, 3,7-Trimethylxanthin oder 1, 3,7-Trimethyl-2,6-dioxypurin oder Kaffein ($C_8H_{10}N_4O_2$)

```
H3CN—CO
 |    |
OC    C—NH
 |    ||   >CH
H3CN—C—N
```

1·3-Dimethylxanthin oder 1·3-Dimethyl-2·6-dioxypurin oder Theophyllin ($C_7 H_8 N_4 O_2$)

```
H3CN—CO
 |    |
OC    C—NH
 |    ||   >CH
 HN—C—N
```

1-Methylxanthin ($C_6 H_6 N_4 O_2$)

```
H3CN—CO
 |    |
OC    C—NCH3
 |    ||   >CH
 HN—C—N
```

1,7-Dimethylxanthin oder 1,7-Dimethyl-2,6-dioxypurin oder Paraxanthin ($C_7 H_8 N_4 O_2$)

```
HN—CO
 |   |
OC   C—NCH3
 |   ||   >CH
HN—C—N
```

7-Methylxanthin oder 7-Methyl-2,6-dioxypurin oder Heteroxanthin ($C_6 H_6 N_4 O_2$)

```
   HN—CO
    |   |
H2NC    C—NCH3
    |   ||   >CH
   HN—C—N
```

7-Methyl-2-amino-6-oxypurin oder Epiguanin ($C_6 H_7 N_5 O$).

Bei der Spaltung der Nukleinsäure durch starke Säuren oder Fermente erhält man immer nebeneinander, aber in wechselnden Mengen die 4 sogenannten Nukleinbasen, das Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Xanthin. Sie sind von Kossel als Bausteine der Nukleinsäure entdeckt worden und sind ihre charakteristischen Spaltstücke. Ihr wechselndes Vorkommen hat aber erst Steudel aufgeklärt. Er fand, daß nur die beiden Aminopurine, das Adenin und das Guanin, als solche in der Nukleinsäure stecken; die Oxypurine, das Hypoxanthin und das Xanthin, entstehen erst sekundär, indem die Aminopurine bei der Spaltung sekundär desamidiert und oxydiert werden. Das dabei frei werdende Ammoniak findet sich auch als sekundäres Spaltungsprodukt. Steudel konnte zeigen, daß die Nukleinsäure keinen anderen Stickstoff enthält, als die beiden Aminopurine und die beiden primären Pyrimidine Thymin und Cytosin.

4. Die Hexose.

Kossel und seine Schüler Noll und Neumann entdeckten Lävulinsäure als Spaltungsprodukt der Nukleinsäure. Steudel fand bei der Oxydation der Nukleinsäure eine Säure von der Formel $C_6 H_{10} O_8$. Diese Säure, die Steudel Epizuckersäure nennt, ist mit den bekannten Kohlehydratsäuren isomer, aber mit keiner identisch, und es ist daher noch nicht sicher, was für eine Zuckerart in der Nukleinsäure steckt.

Die gutgekannten Nukleinsäuren aus dem Heringssperma und der Thymusdrüse enthalten, wie Steudel gezeigt hat, keine Pentose, dagegen kommt in der Pankreasdrüse außerdem die Guanylsäure vor, und diese

enthält eine Pentose, nämlich die l-Xylose[1]), die Wohlgemuth[2]) auch in der Leber gefunden haben will.

Über die Art, wie diese Spaltungsprodukte zur Nukleinsäure zusammengefügt sind, sind wir durch Steudel einigermaßen unterrichtet. Er fand, daß die vier stickstoffhaltigen Bestandteile, Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin in molekularen Mengen vorhanden sind. Ferner kommt auf jede der Basen ein Atom Phosphor und wahrscheinlich ein Molekül der Hexose. Das letztere ist nicht ganz sicher, aber man kann sich nach Steudel „vorstellen, daß die Thymusnukleinsäure resp. die des Fischspermas eine Tetrametaphosphorsäure ist, die jedem Phosphoratom entsprechend eine Kohlehydratgruppe besitzt, also eine Tetraglykometaphosphorsäure ist; an diese wäre je ein Molekül Guanin, Adenin, Thymin und Cytosin gebunden". Im Pankreas kommt eine entsprechend gebaute Nukleinsäure und neben ihr die Guanylsäure vor, von den anderen Nukleinsäuren wissen wir viel weniger. Doch sind sich jedenfalls alle Nukleinsäuren recht ähnlich, wenn nicht miteinander identisch.

Die Nukleinsäure ist in trockenem Zustande ein weißes, staubendes Pulver. In kaltem Wasser ist sie recht schwer, in heißem leichter löslich, in Alkohol (auch verdünntem), in Äther, Chloroform usw. unlöslich. Sehr leicht dagegen löst sie sich in Alkalien, um durch Säuren wieder gefällt zu werden. Die Darstellung der Nukleinsäure aus Gewebsextrakten erfolgt am besten nach der Methode von Neumann.[3])

Die prozentische Zusammensetzung der Thymus- und Spermanukleinsäuren beträgt nach den ziemlich übereinstimmenden Angaben von Miescher[4]), Schmiedeberg[5]), Steudel u. a. im Durchschnitt:

$$37{\cdot}5\%\,C,\ 4{\cdot}3\%\,H,\ 15{\cdot}5\%\,N,\ 9{\cdot}3\%\,P.$$

Hieraus berechnete man mit Schmiedeberg meist eine Formel:

$$C_{40}H_{52}N_{14}O_{25}P_4.$$

Steudel hält nach den Spaltungsprodukten für wahrscheinlicher eine Formel:

$$C_{43}H_{57}N_{15}O_{30}P_4.$$

Die Nukleinsäure wird von den meisten Schwermetallen gefällt; das Kupfersalz hat häufig zur Darstellung gedient. Außerdem fällen sie — da die Purine und Pyrimidine ja Basen sind — aber auch Phosphorwolfram-

[1]) C. Neuberg, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **35**, 1467 (1902). — [2]) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem., **37**, 475 (1903). — [3]) A. Neumann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1899, Suppl. S. 552. — [4]) F. Miescher, nach seinen hinterlassenen Papieren herausgegeben von O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **37**, 1 (1896). — [5]) O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **43**, 57 (1899); L. Herlant, ibid. **44**, 148 (1900).

säure, Gerbsäure, Pikrinsäure, Silbernitrat und Baryt etc. Vier ihrer Eigenschaften sind von besonderem Interesse:

1. Bildet sie mit Eiweißkörpern Salze, die, bei saurer Reaktion unlöslich, sich bei neutraler oder alkalischer Reaktion durch Hydrolyse auflösen. Nukleinsaure Salze fällen daher nicht allein, aber in Verbindung mit anderen Säuren Eiweiß. Die eiweißfällende Eigenschaft ist der Grund, weshalb die Nukleinsäure so schwer eiweißfrei zu erhalten ist;

2. bilden die Salze der Nukleinsäure bei großer Verdünnung eine eigentümlich zähe, schleimartige Lösung[1]), in höherer Konzentration erstarren sie zu einer festen Gallerte, ganz wie Gelatinelösungen. Plenge[2]) hat sie wie Gelatine als festen Nährboden zur Züchtung von Bakterien verwenden könne;

3. hält die Nukleinsäure Purinbasen und Harnsäure in einer Weise in Lösung, daß sie durch die üblichen Reagentien nicht von ihr losgelöst und daher bei Gegenwart von Nukleinsäure nicht ohne weiteres nachgewiesen werden können[3]);

4. hält die Nukleinsäure in derselben Weise Eisen in maskierter Form in Lösung, so daß es die Reaktionen des Eisenions nicht gibt.[4]) Genaueres ist nicht bekannt; aber die aus den Geweben extrahierte Nukleinsäure scheint immer Eisen zu enthalten, das freilich erst in der Asche nachgewiesen werden kann.

Behandelt man die ursprüngliche Nukleinsäure — Nukleinsäure a — mit starken siedenden Säuren, so zerfällt sie in ihre Bestandteile. Kocht man sie aber mit verdünnten Säuren oder Alkalien oder auch nur einige Zeit mit Wasser, so erhält man verschiedene Umwandlungsprodukte, die man mit den Albumosen aus Eiweiß vergleichen kann. Zunächst geht die Gelatinierfähigkeit verloren — Nukleinsäure b —, dann werden allmählich die Purinbasen abgespalten, während die übrigen Körper, auch die Möglichkeit, Eiweiß zu fällen, länger erhalten bleiben — Thyminsäure.[5])

Ich habe bisher, meine Herren, von der Nukleinsäure gesprochen, die wir aus den Gewebsextrakten isolieren können. Ist sie nun auch in den Geweben in dieser Form, eventuell als Salz mit Alkalien oder Eiweiß vorhanden, oder vielleicht in ganz anderer Bindung, aus der wir die Nukleinsäure erst künstlich herausreißen? Einigermaßen klar ist das Verhältnis nur bei den Spermatozoen mancher Fische, z. B. des Lachses, die ganz überwiegend aus nukleinsaurem Protamin bestehen. Sonst aber macht

---

[1]) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem., **43**, 299 (1904); C. Hirsch u. E. Stadler, ibid., **41**, 125 (1904); Joh. Müller, Münchener med. Wochenschr., 1903, S. 1360. — [2]) H. Plenge, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 190 (1903) — [3]) M. Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 473 (1900). — [4]) A Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem., **28**, 426 (1899). — [5]) Kossel und Neumann, Neumann, Kostytschew, l. c.

die Beobachtung die größten Schwierigkeiten, und zwar wegen der eiweißfällenden Eigenschaften der Nukleinsäure. Gesetzt den Fall [1]), sie wäre im Gewebe an Alkali gebunden, so würden bei der Extraktion der Gewebe mit Wasser oder Salzlösungen neben dem nukleinsauren Natron immer Eiweißkörper in Lösung gehen. Säuert man diese Lösung an, so entsteht ein Niederschlag, der aus nukleinsaurem Eiweiß besteht, dessen Bestandteile aber erst bei dieser Behandlung miteinander in Verbindung gekommen zu sein brauchen. Kossel hat gehofft, durch mikroskopische Beobachtungen hier eine Entscheidung treffen zu können, hat aber die Hoffnung aufgeben müssen.[2]) Wie Ehrlich zuerst gezeigt und M. Heidenhain[3]) dann weiter ausgeführt hat, beruht die mikroskopische Färbung mit den gewöhnlichen Anilinfarben darauf, daß diese Farben als Säuren und Basen mit den Basen und Säuren der Gewebe farbige Salze bilden. Nun ergibt die Färbbarkeit mit basischen Farben, daß die Kernsubstanz, speziell das Chromatin der Kerne, eine Säure ist, und nach den Beobachtungen von Kossel, Miescher, Schmiedeberg, Zacharias[4]) u. a. kann es gar keinem Zweifel unterliegen, daß die Nukleinsäure dem Zellkern seine saure Reaktion verleiht. Die Spermatozoenkörper, die ja fast reine Kernsubstanz sind, bestehen auch fast ganz aus nukleinsaurem Eiweiß, in den Leukozyten der Thymus macht das Nukleohiston, eine Verbindung von Nukleinsäure und Eiweiß, 77⁰/₀ der Trockensubstanz aus[5]), nur die kernhaltigen, nicht die kernlosen Blutkörperchen enthalten Nukleinsäure; der kernarme Muskel enthält nur sehr wenig, der kernreichere embryonale Muskel etwas mehr Nukleinsäure[6]) etc. Aber in welcher Form die Kerne die Nukleinsäure enthalten, das ist damit nicht bestimmt; denn auch die Verbindungen der Nukleinsäure mit dem Eiweiß sind noch Säuren und müssen ebensogut mit den basischen Anilinfarben reagieren, ebensogut durch Säure gefällt werden, wie die Nukleinsäure selbst. Die Bindung der Nukleinsäure in den Kernen ist also noch fraglich. Extrahieren wir ein Gewebe mit Wasser, Salzen oder Alkalien, so erhalten wir in Lösung die sogenannten Nukleoproteide; sie bestehen aus Nukleinsäure und Eiweiß und sind ausgesprochene Säuren, die in Wasser schwer oder nicht, in Alkalien oder Karbonaten sehr leicht löslich sind, um durch Säuren gefällt zu werden. An den Nukleoproteiden haften vielfach die Fermente, die man aus den Organen mitextrahiert, und da man den Kern ohnehin für den wichtigsten, den vitalsten Teil der Zelle ansah, hat man die Nu-

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 520 (1900). — [2]) L. Heine, Zeitschrift f. physiol. Chem., **21**, 494 (1896). — [3]) M. Heidenhain, Pflügers Archiv, **90**, 115 (1902); **96**, 440 (1903). — [4]) E. Zacharias, Ber. d. Deutschen bot. Gesellsch., 11, 14, 16, 19, 20 (1896—1902). — [5]) L. Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chem., **18**, 473 (1893). — [6]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **7**, 7 (1882).

kleoproteide vielfach für die „Träger der Oxydation" und ähnliches erklärt. Ich habe Ihnen aber seinerzeit schon gesagt, daß die Fermente keine Eiweißkörper oder Nukleoproteide sind. Und auch die Menge der Nukleoproteide berechtigt uns kaum, ihnen eine besonders wichtige Funktion zuzuschreiben. Wenn sie ein Haus mit darin befindlichen Menschen analysieren, so werden Sie 99% und mehr Kalk, Ziegel, Eisen und Holz finden, und die lebenden Menschen fallen vielleicht in die Fehlergrenzen der Analyse.

Die Fermente, die auf die Nukleinsäure wirken, sind erst in den letzten Jahren bekannt geworden. Man kennt:

1. Die Nuklease. Sie verwandelt die gelatinierende Nukleinsäure a zunächst in die sogenannte Nukleinsäure b, deren Salze nicht erstarren, und spaltet sie dann weiter in die Purinbasen, die Pyrimidine, Phosphorsäure etc. Daß die Lösung und vollständige Spaltung der Nukleinsäure auf mehreren Fermenten beruht, dafür spricht nichts. Wohl aber haben verschiedene Beobachter eine große Empfindlichkeit der Nuklease gesehen. Überläßt man Pankreas der Autolyse, so findet man die Purine und die anderen Spaltungsprodukte[1]), während gereinigte, Nuklease enthaltende Extrakte der Drüse die Nukleinsäure in der Hauptsache nur verflüssigen und nur sehr zum Teile spalten.[2]) Vor allem wird die Nuklease wie andere Fermente vom Trypsin bald zerstört.[2]) Die Nuklease kommt vor im Pankreas[1, 2]), in der Dünndarmschleimhaut[3]), der Thymus[4]), der Milz[5]), der Hefe[6]) und anderen Bakterien[7]), vermutlich auch in anderen Organen und Organismen. In Thymus und Milz muß sie, falls sie nicht etwa nur in den Leukozyten steckt, sogenanntes autolytisches Ferment sein; bei der Nuklease des Pankreas und des Dünndarms liegt es am nächsten, sie als Verdauungsfermente aufzufassen; doch ist die Frage nach der Verdauung der Nukleinsäure noch ungelöst.

2. Oxydationsfermente, welche die Aminopurine in die entsprechenden Oxypurine umwandeln, also aus dem Adenin und Guanin Hypoxanthin und Xanthin machen. Sie sind von Schittenhelm[8]), Jones[9])

---

[1]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 59 (1900); **39**, 159 u. 313 (1903); **44**, 381 (1905); Endprodukte der Trypsinverdauung, Marburger Habilitationsschrift, Straßburg 1899. — [2]) Fr. Sachs, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 337 (1905). — [3]) Tr. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., **38**, 84 (1903); M. Nakayama, Zeitschr. f. physiol. Chem., **41**, 348 (1904). — [4]) F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem., **34**, 114 (1901). — [5]) Schumm, Hofmeisters Beitr., **7**, 175, (1906). — [6]) Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 59 (1900); **39**, 313 (1903). — [7]) L. Iwanoff, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 31 (1903); H. Plenge, ibid., **39**, 190 (1903); A. Schittenhelm u. F. Schrötter, ibid., **39**, 203 (1903). — [8]) A. Schittenhelm (z. T. mit J. Schmid und E. Bendix), Zeitschrift f. physiol. Chemie, **42**, 251 (1904); **43**, 228 u. 365 (1904); **45**, 121, 152 u. 160 (1905); **46**, 354 (1905); **48**, 571 (1906); **50**, 36 (1906). — [9]) W. Jones (z. T. mit M. Winternitz u. C. R. Austrian), Zeitschr. f. physiol. Chem., **41**, 101 (1904); **42**, 35 (1904); **44**, 1 (1905); **48**, 110 (1906).

und Burian[1]) in der Leber, Milz, Lunge und Niere verschiedener Tiere, von Lehmann[2]) und Shiga[3]) in der Hefe beobachtet worden. Ob es ein oder mehrere solcher Fermente gibt, unter welchen Bedingungen sie auftreten oder nicht, ist noch strittig. Ebenso ist fraglich, ob die Fermente nur auf die freien Purinbasen einwirken oder ob sie die Basen auch verändern, solange sie noch in der Nukleinsäure gebunden sind. Bei den Fermenten, die eine NH_2- durch eine OH-Gruppe ersetzen, ist auch die Frage zu erwägen, ob sie in vivo überhaupt mit den Purinen zu tun haben. Wir haben ja bei allen oxydierenden Fermenten gesehen, daß ihre Spezifizität nicht allzu groß ist; es wäre möglich, daß sie eigentlich für die Desamidierung anderer Substanzen bestimmt, nur bei Zerstörung des Gewebes die Purine angreifen. Und endlich ist die höchst interessante Frage noch immer nicht erledigt, ob durch weitere Einwirkung dieser Gewebsfermente die Oxypurine zu Harnsäure, dem Trioxypurin, weiter oxydiert werden. Horbaczewski[4]), Spitzer[5]) und Schittenhelm haben das Auftreten von Harnsäure teils spontan, teils bei Zusatz von Purinbasen beobachtet, wenn sie durch Gewebsbrei und Gewebsauszüge tagelang Luft durchleiteten. Aber teils war die Harnsäuremenge so klein, daß ihr analytischer Nachweis zu wünschen übrig läßt, teils mußten die Versuche solange ausgedehnt werden, daß die Mitwirkung von Mikroorganismen nicht ausgeschlossen werden kann. Kompliziert werden die Versuche dadurch, daß in denselben Geweben durch andere Fermente Harnsäure zerstört wird, sowie durch die besprochene Eigenschaft der Nukleinsäuren, den Nachweis von Purinen und Harnsäuren zu stören.

3. Fermente, von denen die Tri- und Dimethylxanthine ganz oder teilweise entmethyliert werden.

4. Fermente, die den Purin- und Pyrimidinring vollständig oxydieren.

Beide Klassen sind bisher nicht in Lösung isoliert worden, aber ihr Vorhandensein ergibt sich aus dem entsprechenden Verhalten des lebenden Tierkörpers.

Meine Herren! Das führt uns auf die Schicksale der Nukleinsäure bei der Verdauung und im Stoffwechsel der Tiere und des Menschen. Von der Verdauung[6]) der Nukleinsäure bzw. der Nukleoproteide

[1]) R. Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem., **43**, 497 (1905). — [2]) V. Lehmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **9**, 563 (1885). — [3]) K. Shiga, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 502 (1904). — [4]) Zitiert nach 5 (1889). — [5]) W. Spitzer, Pflügers Archiv, **76**, 193 (1899). — [6]) Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **18**, 508 (1893); T. H. Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **22**, 307 (1896); F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med., **43**, H. 3 u. 4 (1901). — P. M. Popoff, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **18**, 533 (1893); E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, ibid., **48**, 452 (1906); T. Araki, ibid., **38**, 84 (1903); F. Sachs, ibid., **46**, 337 (1905).

wissen wir, daß im Magen unter der Einwirkung der Pepsinsalzsäure der Eiweißanteil der Nukleoproteide zum größten Teil in Lösung geht, während der Hauptteil der Nukleinsäure mit etwas Eiweiß unlöslich ausfällt. Diesen Niederschlag hat man als Nuklein bezeichnet; er hat seinerzeit zur Entdeckung der Nukleinsubstanzen geführt. Werden ganze Gewebe und Zellen mit Pepsinsalzsäure verdaut, so entsteht ein Niederschlag, der sich mikroskopisch als aus Zellkernen bestehend erkennen läßt. Bei der Neutralisierung des Mageninhaltes im Dünndarm geht dann der Niederschlag wieder in Lösung, was schwerlich nur auf der Änderung der Reaktion beruht, sondern auf den Nukleasen des Pankreas und des Dünndarmes, die dabei die entscheidende Rolle spielen. Daß die Zellkerne zu ihrer Lösung des Pankreassaftes bedürfen, ist als klinische Methode verwendet worden.[1]) Doch gilt hier, was ich Ihnen früher gesagt habe (Vorlesung 7): bei allgemeiner Gesundheit sind immer Vorrichtungen vorhanden, die den Ausfall eines Verdauungssekretes kompensieren. Wenn größere Mengen Zellkerne unresorbiert den Verdauungsschlauch passieren, so mangelt nicht nur das Pankreassekret, sondern es ist eine allgemeine Störung anzunehmen, infolgederen die Kompensation ausbleibt. In welcher Form die Nukleinsäure resorbiert wird, wissen wir noch nicht. Im weiteren Verlaufe des Stoffwechsels wird sie jedenfalls größtenteils bis zu den Endprodukten Phosphorsäure, Harnstoff etc. verbrannt.

Gerade dieser weitere Stoffwechsel aber hat seit Jahren das äußerste Interesse der Physiologen erregt, die Erforschung des Purinstoffwechsels war durch einige Jahre beliebte Modesache von Klinikern und Physiologen. Denn die Nukleinsäure ist ja in den tierischen Geweben nur in den lebenden Zellen vorhanden und nicht auch daneben in gelöster Form oder als totes Reservematerial, wie das bei einem Teil der Eiweißkörper der Fall ist. Der Nukleinsäurestoffwechsel könnte daher in ganz anderem Maße als der Eiweißstoffwechsel als ein Maß für den Zellzerfall und die Zellerneuerung dienen. Aber wie soll man den Nukleinsäurezerfall im Körper messen? Die Pyrimidine[2]) und die Kohlehydrate werden im Tierkörper vollständig verbrannt und liefern einfach Kohlensäure und Harnstoff. Die Phosphorsäure aber kommt in der Nahrung und im Körper nicht nur in der Nukleinsäure vor, sondern nebenbei auch im Kasein und anderen Eiweißen, im Lezithin und endlich als anorganisches Salz in Muskeln, Blut und Knochen, in Brot, Gemüse und Fleisch. Ebensowenig sind die Purine auf die Nukleinsäure beschränkt, sondern kommen auch sonst vor:

1. Enthalten die Muskeln bedeutende Mengen freies oder jedenfalls nicht an Nukleinsäure gebundenes Hypoxanthin. Über seine Bedeutung ist

---

[1]) Adolf Schmidt, Die Funktionsprüfung des Darmes mittelst der Probekost. Wiesbaden 1904. — [2]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 285 (1901).

nichts bekannt, es steht wohl auf einer Stufe mit den anderen in der Muskulatur enthaltenen Basen, dem Kreatin, Karnosin, Ignotin, Novain[1]) etc. der Säugetiermuskeln oder dem Taurin der Kephalopoden.

2. In den Pflanzen unserer Nahrung kommen Methylpurine vor, von denen das 3·7-Dimethyl-2·6-dioxypurin oder Theobromin des Kakaos und das 1·3·7-Trimethyl-2·6-dioxypurin oder Kaffein des Kaffees und Tees wichtige, ungemein verbreitete Genußmittel sind.

3. Das wichtigste Purin des tierischen Stoffwechsels ist die Harnsäure, das 2·6·8-Trioxypurin. Sie ist bekanntlich bei Vögeln und Schlangen das hauptsächliche, stickstoffhaltige Ausscheidungsprodukt, kommt aber auch bei den Säugetieren regelmäßig in geringer Menge, beim Menschen in einer Menge von 0·3—1 *g* pro die im Harn vor. Aber vor allem wurde das Interesse der Mediziner und Physiologen dadurch auf die Harnsäure gelenkt, daß bei der rätselhaften Stoffwechselerkrankung der Gicht die Störung der Harnsäureausscheidung und das Ausfallen der Harnsäure in den Gelenken das auffälligste Symptom sind.

Was wissen wir nun von dem Purinstoffwechsel bei Mensch und Tier, zunächst unter den gewöhnlichen Ernährungsbedingungen? Aufgenommen werden in der Nahrung immer größere oder geringere Mengen Nukleinsäure, dazu unter Umständen freies Hypoxanthin im Fleisch, Kaffein, Theobromin und Theophyllin im Kaffee, Tee, Kakao usw. Ausgeschieden wird unveränderte Nukleinsäure im Harn nicht; ob sie im Kot als solche enthalten ist, das ist unbekannt. Dagegen sind im Harn immer Purinkörper vorhanden. In 10.000 *l* Mischharn von beliebig genährten Menschen fanden Krüger und Salomon[2])

Gramm	
3·54	Adenin
8·5	Hypoxanthin
10·11	Xanthin
22·345	7-Methylxanthin (Heteroxanthin)
31·285	1-Methylxanthin
15·31	1·7-Dimethylxanthin (Paraxanthin)
3·40	7-Methylguanin (Epiguanin)
94·49	Purinbasen.

Von diesen scheiden für die Frage des Nukleinstoffwechsels die methylierten Purine und vielleicht auch das Xanthin aus, da sie Umwandlungsprodukte der pflanzlichen Di- und Trimethylpurine, des Theo-

[1]) F. Kutscher, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. 10, 528 (1905). — [2]) M. Krüger und G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chemie., **21**, 169 (1895); **24**, 364 (1898); **26**, 350 (1898).

bromins, Theophyllins und Kaffeins sind.[1]) Es bleiben also nur 12·04 oder 22·15 *g* übrig, die eventuell auf den Nukleinstoffwechsel zu beziehen wären, d. h. (bei 6000—8000 Tagesportionen) eine minimale Menge. Dafür könnte allerdings vielleicht noch die Harnsäure in Betracht kommen, von der in diesen Harnen mindestens 3—4 *kg* vorhanden gewesen sein müssen.

Viel erheblichere Mengen von Purinbasen als mit dem Harn werden vom Menschen im Kot entleert.[2]) Bei kaffee- und kakaofreier Kost fanden Krüger und Schittenhelm 0·11 *g* pro Tag. Und das sind keine Derivate des Kaffeins usw., sondern dieselben 4 Basen, die man bei der Spaltung der Nukleinsäure erhält, hauptsächlich Guanin und Adenin, daneben etwas Xanthin und Hypoxanthin. Daß diese Purinbasen nicht aus der Nahrung, sondern vom Körper stammen, haben Krüger und Schittenhelm gezeigt. Ein Teil gehört sicherlich der Leibessubstanz der Kotbakterien an, die ja wie alle Zellen Nukleinsäure enthalten. Ob die anderen aber aus den Nukleinsäuren der Verdauungssäfte[3]) oder aus abgestoßenen Darmepithelien stammen, oder ob sie etwa wirkliche spezifische Ausscheidungsprodukte der Darmschleimhaut sind, das ist einstweilen nicht bekannt.

Und unbekannt, meine Herren, ist auch bis heute Ort und Art der Harnsäurebildung im Organismus der Säugetiere. Drei Möglichkeiten liegen vor:

1. Die Harnsäure könnte synthetisch aus ganz einfachen Körpern aufgebaut werden. Dafür spricht die Analogie mit den Vögeln, bei denen die Harnsäure mindestens zum Teil, genau wie der Harnstoff bei den Säugetieren, in der Leber aus milchsaurem Ammoniak aufgebaut wird.[4]) Dafür spricht, daß wenigstens der wachsende Organismus Purinbasen aufbauen kann. Kossel[5]) und Tichomiroff[6]) fanden, daß während der Bebrütung von Hühnereiern und der Entwicklung von Insekteneiern die Purinbasen erheblich zunehmen, und Burian und Schur[7]) konnten das für das Säugetier bestätigen: denn Hunde und Kaninchen enthalten im Alter von

---

[1]) St. Boudzyński und R. Gottlieb, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **36**, 45 u. 127 (1895); **37**, 385 (1895); Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **28**, 1114 (1895); E. Rost, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **36**, 56 (1895); M. Krüger und J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **36**, 1 (1902). — [2]) W. Weintraud, 14. Kongreß f. innere Medizin, 1896, S. 190; Zentralbl. f. innere Medizin, 1895, Nr. 18; K. Petrén, Skandinav. Arch. f. Physiol., **8**, 315 (1898); **9**, 412 (1899); M. Krüger und A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 153 (1902); **45**, 14 (1905); A. Schittenhelm, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **81**, 423 (1904). — [3]) M. Nencki u. N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 291 (1901). — [4]) W. v. Schröder, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **15**, 364 (1882); O. Minkowski, ibid., **21** (1886); **31** (1893); K. Kowalewski u. S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **33**, 210 (1901). — [5]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **10**, 248 (1886). — [6]) Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **9**, 518 (1885). — [7]) R. Burian u. H. Schur, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **23**, 55 (1897).

18—20 Tagen viel mehr Purinbasen als zur Zeit der Geburt, während die Milch höchstens Spuren davon aufweist. — Für eine Synthese aus ganz anderem Material spricht auch die relative Unabhängigkeit der Harnsäure von der Nahrung, ohne daß natürlich dadurch irgend etwas Sicheres bewiesen würde; die Versuche[1]), die Harnsäuresynthese zu beweisen, haben bisher nicht zu sicheren Resultaten geführt.

2. Die Harnsäure könnte durch Antritt von Harnstoff an den Pyrimidinring entstehen, was chemisch leicht vorzustellen ist. Steudel[2]) hat diese Möglichkeit geprüft, indem er Pyrimidine an einen Hund verfütterte. Er konnte keine Harnsäure finden, betont aber, daß dieses negative Resultat nichts beweist, weil der Hund überhaupt sehr wenig Harnsäure im Harn hat, und auf dieselben Eingriffe, die beim Menschen zur Harnsäurevermehrung führen, mit der Ausscheidung von Allantoin reagiert.[3])

3. Die Harnsäure könnte durch Oxydation von Purinbasen entstehen, wobei einmal die Purinbasen der Nahrung in Betracht kämen, zum anderen das Hypoxanthin der eigenen Muskeln und die zerfallende Nukleinsäure der eigenen Zellen das Material liefern müßten. Diese Hypothese ist sehr verlockend; ein Blick auf die Tabelle der Purine lehrt, daß nichts näher liegt, als das Hypoxanthin und das Xanthin, das Mono- und Dioxypurin, in die Harnsäure, das Trioxypurin, übergehen zu lassen. Sie ist wohl zuerst von Horbaczewski aufgestellt worden und galt lange als gesicherte Tatsache.[4]) Aber der Beweise entbehrt sie. Dafür spricht die Bildung der Harnsäure durch Gewebsfermente, von der ich Ihnen aber sagen mußte, daß sie nicht über allen Zweifel erhaben ist. Dafür spricht die Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei Verfütterung der nukleinsäurereichen Thymus, die Weintraud[5]) 1895 beobachtet hat, und die der Ausgangspunkt der ganzen Lehre wurde. Aber die Thymus und selbst die Nukleinsäure enthalten noch andere Stoffe als die Purine, und von den Purinbasen verursacht bei Fütterung nur das Hypoxanthin beim Menschen eine Vermehrung der Harnsäure[6]), die anderen nicht oder doch nicht konstant, Adenin, das durch die Gewebsextrakte zu Hypoxanthin wird, geht im lebenden Körper in 6-Amino-2·8-dioxypurin über.[7]) Und selbst diese Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach Hypoxanthinfütterung beweist ja natürlich nicht, daß das Hypoxanthin direkt in Harnsäure übergeht.[8]) Es ist genau so

[1]) H. Wiener, Ergebnisse der Physiologie, I, Biochemie. 1902, S. 555. — [2]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 285 (1901). — [3]) O. Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **41**, 375 (1899). — [4]) R. Burian und H. Schur, Pflügers Archiv, **94**, 273 (1902). — [5]) W. Weintraud, Berliner klin. Wochenschr., 1895, Nr. 19. — [6]) O. Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **41**, 375 (1899); M. Krüger und J. Schmid, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **34**, 549 (1902). — [7]) O. Minkowski, Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 28. — [8]) F. Soetbeer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **40**, 25 (1903).

wahrscheinlich, daß das Hypoxanthin selbst verbrannt wird, und in irgend einer Weise einen Reiz für die Harnsäurebildung ausübt. Diese Möglichkeit, deren wir uns bei der Verfütterung fremdartiger Stoffe immer bewußt bleiben müssen, hat Soetbeer durch ein sehr treffendes Bild veranschaulicht: wenn wir ein Zehnpfennigstück in einen Automaten werfen, so kommt ein Stück Schokolade heraus; werfen wir 3 Zehnpfennigstücke herein, so bekommen wir 3 Stücke Schokolade. Das ist eine vollkommene Proportionalität, aber kein Beweis dafür, daß die Schokolade aus dem Zehnpfennigstück entsteht. Daß bei dem Harnsäurestoffwechsel solche Reizwirkungen eine Rolle spielen, lehrt ein Versuch von Soetbeer und Ibrahim[1]), die einem Menschen 1 *g* Harnsäure in Piperazin gelöst subkutan einspritzten, und daraufhin eine Vermehrung der Harnsäure im Harn um 2 *g* beobachteten. Dieser eine, ganz rätselhafte Versuch zeigt, wie mangelhaft fundiert die Lehre von der Harnsäurebildung heute noch ist.

Ja, wir wissen merkwürdigerweise von der Pathologie der Harnsäure mehr als von ihrem Entstehen unter physiologischen Bedingungen, das heute, wie Sie sehen, ganz unaufgeklärt ist. Soetbeer[2]) hat nämlich gezeigt, daß bei gesunden Menschen die Harnsäureausscheidung einen ganz typischen zeitlichen Verlauf hat. Er maß nicht wie die früheren Autoren nur die Tagesausscheidung, sondern er bestimmte die Harnsäure im Harn von Gesunden und von Gichtikern in dreistündlichen Perioden. Es ergab sich, daß die Harnsäureausscheidung des Gesunden bei fleischfreier Kost fast gleichmäßig über den Tag verteilt ist. Nur Morgens nach dem Erwachen ist sie konstant etwas höher. Enthält die Nahrung aber Fleisch, so wird die Harnsäureausscheidung in den auf den Fleischgenuß folgenden 3 Stunden bedeutend, bis aufs Doppelte gesteigert; wenn nur eine Fleischmahlzeit in der Mitte des Tages genommen wird, erhält man ganz charakteristische, regelmäßige Kurven. Bei Gichtkranken dagegen fehlte diese Regelmäßigkeit: bei fleischfreier Kost war die Kurve nicht gleichmäßig, sondern zeigte starke Sprünge, und ging bei Fleischgenuß nicht in die Höhe. Es sieht so aus, als sei der Körper des Gichtikers mit Harnsäure überladen, und scheide schon ohnehin aus, was er könne, so daß eine weitere Steigerung unmöglich ist. Mit der Neigung der Harnsäure, in den Gelenken des Gichtikers unlöslich auszufallen, stimmt dieser Befund gut überein. Was aber das Wesen der Störung ist, bleibt auch hier wieder unklar. Sie sehen, meine Herren, daß der Harnsäurestoffwechsel und seine etwaigen Beziehungen zu den Schicksalen der Nukleinstoffe ein interessantes, aber auch recht wenig geklärtes Gebiet ist.

---

[1]) F. Soetbeer u. J. Ibrahim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 1 (1902). — [2]) P. Pfeil, ibid., **40**, 1; Fr. Soetbeer, ibid., **40**, 25 u. 55 (1903).

Hämatin.

Ein zweiter Körper, den unsere Nahrung häufig enthält, ist das Hämatin, die prosthetische Gruppe, die im Verein mit einem Eiweißkörper den roten Blutfarbstoff, das Hämoglobin, bildet. Die Chemie des Hämatins ist in den letzten Jahren von Nencki[1]) und seinen Mitarbeitern und von Küster[2]) im wesentlichen aufgeklärt worden.

Danach ist die Grundlage des Hämatins das sogenannte Hämopyrrol, $C_8 H_{13} N$, das wahrscheinlich ein Methylpropylpyrrol ist:

```
          H
          C = C — CH3
         /    |
      HN      |
         \    |
          C = C — CH2 — CH2 — CH3
          H
```

Durch Vereinigung zweier Hämopyrrolmoleküle und Antritt von zwei Hydroxylgruppen entsteht das Hämatoporphyrin, $C_{16} H_{18} N_2 O_3$, ein tiefroter Farbstoff mit charakteristischem Spektrum. Und zwei Moleküle Hämatoporphyrin wieder vereinigen sich mit einem Atom Eisen zu dem Hämatin, das im Hämoglobin enthalten ist. Das Hämatin, $C_{34} H_{32} N_4 O_4$, ist ein amorphes, blauschwarzes Pulver, das sich in Wasser und Säuren nicht, leicht dagegen in Alkalien löst, also selbst eine Säure ist. Charakteristisch für das Hämatin ist die Leichtigkeit, Ester und Äther zu bilden; der Salzsäureester ist das bekannte Hämin, $C_{34} H_{33} N_4 O_4 Fe Cl$, das seit alters zum Nachweis von Blut in kleiner Quantität benutzt wird und das wegen seiner guten Kristallisationsfähigkeit meist als Ausgangsmaterial zur Untersuchung des Hämatins und seiner Derivate gedient hat.[3]) Das Hämatin hat ein charakteristisches, dem des Oxyhämoglobins ähnelndes Spektrum, und es teilt mit dem Oxyhämoglobin vor allem die Fähigkeit, Sauerstoff locker zu binden. Entfernt man den Sauerstoff aus dem Hämatin, so entsteht Hämochromogen, das

---

[1]) M. Nencki und N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **24**, 430 (1888); M. Nencki und J. Zaleski, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 997, 1901; M. Nencki und L. Marchlewski, ibid., **34**, 1687 (1901); M. Nencki und J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 384 (1900); J. Zaleski, ibid., **37**, 54 (1902); **43**, 11 (1904); L. Marchlewski, ibid., **38**, 196 (1903); **41** 38 (1904); **42**, 65 (1904); **43**, 410 u. 464 (1904); **45**, 176 (1905); **47**, 330 (1906); vgl. auch N. Sieber, Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 45, und H. Steudel, Chem. Zeitschr. I, Nr. 15 (1902). — [2]) W. Küster, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **29**, 821; **30**, 105; **32**, 678; **33**, 3021; **35**, 1268 u. 2948; **37**, 2470 (1896—1904); Zeitschr. f. physiol. Chem., 28, 1 u. 34; **29**, 185; **40**, 391 u. 423; **44**, 391; **47**, 294 (1899 bis 1906); Liebigs Annalen, **315**, 174 (1900); **345**, 1 (1905); **346**, 1 (1906). Eine nähere Beschreibung aller Körper der Hämatingruppe steht u. a. bei O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 2. Aufl, Braunschweig 1904, S. 254—263. — [3]) Außer den genannten Arbeiten: E. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem., **25**, 492 (1898); K. A. H. Mörner, ibid., **41**, 542 (1904).

also dem reduzierten Hämoglobin entspricht. Auch mit Kohlenoxyd kann sich das Hämochromogen vereinen, die charakteristischen Eigenschaften des Hämoglobins werden also nicht sowohl durch das Eiweiß, als durch das Hämatin bedingt.

Besonderes Interesse haben nun die Beziehungen des Hämatins, besser des Hämatoporphyrins zu anderen Farbstoffen. Aus dem Hämatoporphyrin haben Nencki und Zaleski durch energische Reduktion das Hämopyrrol gewonnen; durch schwächere Reduktion erhielten sie dagegen das sogenannte Mesoporphyrin. Dies ist einmal identisch mit dem Hämatoidin[1], das in allen Blutextravasaten vorkommt, und dessen allmähliche Farbenveränderungen, das Blau-, Braun- und Grünwerden von Blutaustritten bedingen. Zweitens steht das Mesoporphyrin dem Phylloporphyrin sehr nahe, das zusammen mit Lecithin und wohl noch andern Gruppen das Chlorophyll bildet, den grünen Farbstoff der höheren Pflanzen, auf dem die Assimilation der Kohlensäure zu Zucker beruht.[2] Der rote Blut- und der grüne Blattfarbstoff enthalten also die gleiche, wirksame Gruppe; ja vielleicht sind auch die meisten anderen tierischen Farbstoffe Derivate des Hämopyrrols.[3] Drittens endlich ist das Mesoporphyrin aufs nächste verwandt mit dem Bilirubin, dem hauptsächlichen Gallenfarbstoff, von dem sich die übrigen Gallenfarbstoffe ableiten.[4] Dementsprechend entsteht aus dem Hämatin, dem Hämatoporphyrin und dem Bilirubin durch Reduktion der gleiche Körper, das Urobilin[5], das andrerseits durch Oxydation auch aus dem Hämopyrrol erhalten werden kann.[6] Das Urobilin (oder Sterkobilin oder Hydrobiliruin) entsteht durch die gleiche Reduktion auch im Darmkanal; es ist der braune Farbstoff des Kotes und — da er leicht resorbiert wird — der oder einer der Harnfarbstoffe. Außer durch die Darmbakterien scheint Urobilin auch noch an anderen Stellen des Organismus entstehen zu können.[7]

Von der Verdauung des Hämoglobins, das ja im Fleisch und anderen Geweben reichlich vorkommt, wissen wir, daß es durch die saure Reaktion des Mageninhalts sofort zerlegt wird; der Eiweißanteil wird peptonisiert, das

---

[1]) R. Virchow, Sein Archiv, **1**, 379 u. 411 (1847). — [2]) E. Schunck und Marchlewski, Liebigs Ann., 278, 284, 288, 290 (1894—1896). — [3]) L. Marchlewski, Zeitschr. f. physiol. Chem., **38**, 196 (1903). — [4]) W. Küster, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **35**, 1268 (1902); Zeitschr. f. physiol. Chem., **47**, 294 (1906); R. Maly, Liebigs Ann., **161**, 368; **163**, 77 (1872); Pflügers Arch., **20**, 331 (1879); M. Jaffe, Virchows Arch., **47**, 405 (1869); E. Salkowski, Hoppe-Seylers Med.-chem. Unters., S. 436 (1871). — [5]) F. Hoppe-Seyler, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **7**, 1065 (1874); M. Nencki und N. Sieber, ibid., **17**, 2270 (1884); Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **18**, 401 (1884); auch R. Maly, vgl. Anm. 4. — [6]) M. Nencki u. J. Zaleski, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **34**, 997 (1901). Näheres über das Urobilin z. B. bei O. Cohnheim, Roscoe-Schorlemmers Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. 9, S. 309, Braunschweig 1901. — [7]) F. Fischler, Heidelberger Habilitationsschrift, 1906.

Hämatin fällt unlöslich aus.[1]) Im Dünndarm geht es in Lösung, muß aber offenbar bald wieder verändert werden. Denn bei Fütterung mit Hämoglobin ist Eisen als Ion in den resorbierenden Zellen des Duodenums nachzuweisen, es muß also aus dem Hämatinmolekül losgelöst worden sein. Was weiter aus dem Hämatin wird, wissen wir nicht; sein Eisen wird jedenfalls aufgenommen und verwertet. Vielleicht wird es direkt zu Urobilin, vielleicht wird es resorbiert und wie das aus zerfallenden Blutkörperchen des eigenen Blutes stammende Hämatin in der Leber zu Bilirubin. Auch die Derivate des Chlorophylls, das ja in der grünen Pflanzennahrung reichlich vorhanden ist, könnten zu Urobilin werden und in den Kreislauf der Hämatinstoffe hereingeraten.[2])

Lezithin.

Eine dritte Substanz, die wir oft mit unserer Nahrung aufnehmen, ist das Lezithin. Das Lezithin[3]) ist eine Vereinigung von 2 Molekülen einer Fettsäure mit je einem Molekül Glyzerin, Phosphorsäure und Cholin, das Cholin ($C_5H_{15}NO_2$) ist Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd. Wahrscheinlich ist das Lezithin so konstituiert, daß das Glyzerin mit den beiden Fettsäuren und der einen Valenz der Phosphorsäure Ester bildet, während eine andere Valenz der Phosphorsäure sich mit dem Cholin verbindet. Das Lezithin ist ein neutraler Körper und steht also, bis auf seinen Gehalt an Phosphorsäure und Cholin den Fetten recht nahe; es hat daher auch ihre Löslichkeit, löst sich nicht in Wasser und kaltem Alkohol, sehr leicht dagegen in heißem Alkohol und Äther. Da die Fettsäuren Palmitin-, Stearin- und Ölsäure sein können, auch zwei verschiedene Fettsäuren ins Molekül eintreten können, so gibt es verschiedene Lezithine, dem Distearyllezithin kommt die Zusammensetzung $C_{44}H_{90}NPO_9$ zu. Das Lezithin ist ein äußerst reaktionsfähiger Körper, der mit den verschiedensten Körperbestandteilen Verbindungen eingehen kann; solche mit Eiweiß sind als Lezithalbumine, eine Verbindung mit Traubenzucker als Jecorin[4]), solche mit noch anderen Kohlehydraten als Phosphatide und Lezithane[5]) beschrieben worden. Indessen ist es bei allen diesen Körpern durchaus fraglich, wie weit sie chemische Individuen und wie weit sie in den Organen und

[1]) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 126 (1900). — [2]) L. Marchlewski, Zeitschr. f. physiol. Chem., **43**, 464 (1904). — [3]) Entdeckt in Hoppe-Seylers Laboratorium von C. Diakonow, Hoppe-Seylers Medizinisch-chemische Untersuchungen, S. 221 (1868). — [4]) E. Drechsel, Journ. f. prakt. Chemie, II. F., **33**, 425 (1886); Zeitschr. f. Biol., **33**, 85 (1896); vgl. aber H. J. Bing, Skandinav. Arch. f. Physiol., **9**, 336 (1899); J. Meinertz, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 376 (1905); Waldvogel und Tintemann, ibid., **47**, 129 (1906). Vor allem sehe man über die Phosphatide: A. Erlandsen, ibid., **51**, 71 (1907); M. Stern u. H. Tierfelder, ibid., **53**, 370 (1907). — [5]) E. Winterstein u. O. Hiestand, Zeitschr. f. physiol. Chem., **47**, 496 (1906); L. Marchlewski, ibid., **48**, 181 (1906).

Geweben präformiert sind, und ebenso ist die Einheitlichkeit und Reinheit der meisten Lezithinpräparate nicht immer sicher[1]), so daß auf diese Stoffe hier nicht näher eingegangen werden kann. Auch die chemisch und physiologisch so interessanten stickstoffhaltigen Glukoside aus dem Gehirn und anderen Organen, das Cerebron, Protagon etc. seien hier nur erwähnt, da wir von ihrer Umwandlung im Körper gar nichts wissen.[2]) Von unseren Nahrungsmitteln ist wohl der Eidotter am reichsten an Lezithin, da er — wenigstens von dem Rohprodukt — gegen 10% enthält.[3]) Doch besteht bei allen zellreichen Geweben, beim Muskel und noch mehr den Drüsen, der Ätherextrakt zum erheblichen Teile aus Lezithin und nicht aus Fett. Auch die Milch, besonders die menschliche Milch, scheint relativ reich an Lezithin zu sein.[4])

Wie Kutscher und Lohmann[5]) entdeckt haben, entsteht bei der Selbstverdauung des Pankreas aus dem vorhandenen Lezithin in reichlicher Menge Cholin, ferner vermögen Darmextrakte[6]) und alle untersuchten Steapsine das den Fetten so nahe stehende Lezithin aufzuspalten.[7]) Es ist daher wohl zu vermuten, daß das Lezithin der Nahrung im Dünndarm vor der Resorption zerlegt wird. Sicheres wissen wir indessen über die Schicksale des Lezithins bei der Verdauung und im Stoffwechsel nicht, was um so bedauerlicher ist, da das Lezithin in den letzten Jahren durch seine Beziehungen zu Toxinen, zur Hämolyse, als Angriffspunkt mancher Strahlen sehr an Interesse gewonnen hat. Einer der Bausteine des Lezithins, das Cholin, hat sich als ein starkes Gift von eigentümlich spezifischer Wirkung auf die Generationsorgane erwiesen[8]), und es wäre von besonderem Interesse, zu wissen, ob das Cholin im Laufe der Verdauung und des intermediären Stoffwechsels beständig gebildet wird, und nur die Überschwemmung des Organismus mit Cholin verderblich ist, oder ob durch besondere Vorrichtungen dafür gesorgt ist, daß das Cholin niemals in die Körpersäfte gelangen kann.

Das Cholin, dem also der Aufbau

$$\begin{array}{l} H_3C \searrow \quad \nearrow OH \\ H_3C \rightarrow N \\ H_3C \nearrow \quad \searrow CH_2 - CH_2OH \end{array}$$

[1]) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **52**, 54 (1907). — [2]) H. Thierfelder u. E. Wörner, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 542 (1900); H. Thierfelder, ibid., **43**, 21 (1904); **44**, 366 (1905); **46**, 518 (1905); **48**, 80 (1906); A. Noll, ibid., **27**, 370 (1899); W. Gulewitsch, ibid., **27**, 50 (1899); O. Rosenheim u. C. Tebb, Journ. of Physiology, **36**, 1 (1907). — [3]) A. Manasse, Biochemische Zeitschr., **1**, 246 (1906). — [4]) R. Burow, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 495 (1900). — [5]) F. Kutscher u. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem., **39**, 159 (1903); **39**, 313 (1903); **41**, 332 (1904). — [6]) P. Bergell, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., **12**, 633 (1901) (nach Kutscher u. Lohmann). — [7]) C. Schumoff-Simanowski u. N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, 50 (1906). — [8]) E. v. Hippel u. H. Pagenstecher, Münchener med. Wochenschr., 1907, 452; v. Gräfes Arch. f. Ophthalmologie, **65**, 326 (1907).

zukommt, kann durch geringfügige Veränderungen der Oxäthylgruppe leicht in Novain oder in Muskarin übergehen, die beide starke Gifte sind. Das Muskarin oder ein ganz nahe verwandter Körper ist von Kutscher[1]) im Fleischextrakt aufgefunden worden, und ebendort fand Kutscher[1]) noch andere Basen, das Oblitin, $C_{18}H_{38}N_2O_5$, das Novain, $C_7H_{19}NO_3$, und das Neosin, $C_6H_{17}NO_2$, die ebenfalls dem Cholin nahe stehen. Das Neosin hält Kutscher für das nächst höhere Homologe des Cholins, für das Novain nimmt er die Konstitution an:

$$\begin{matrix} H_3C \diagdown & & \diagup OH \\ H_3C - & N & \\ H_3C \diagup & & \diagdown CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH(OH)_2 . \end{matrix}$$

Im Oblitin müssen zwei Novainreste miteinander verkoppelt sein. Das Neosin ist auch im frischen Fleisch vorhanden, die beiden anderen Körper entstehen vielleicht durch Wirkung von Bakterien. Im Stoffwechsel wird Novain nicht oder wenig, Oblitin nur in Novain verwandelt. Bei Genuß von Fleischextrakt, d. h. bei den meisten Menschen, fanden Kutscher und Lohmann[2]) im Harn Neosin und das ihm nahestehende Reduktonovain, $C_7H_{17}NO_2$.

Der nächste Körper, den ich hier anführen will, ist das Cholesterin, das wie das Lezithin ein regelmäßiger Bestandteil aller tierischen und pflanzlichen Zellen ist und sich daher auch in fast allen Nahrungsmitteln vorfindet, das aber außerdem in beträchtlicher Menge — 0·6 bis 1·6 *g* in 1000 *cm*[3]), das wären 1—3 *g* pro Tag — in der Galle enthalten ist. Das Cholesterin ist ein einwertiger Alkohol von der Zusammensetzung $C_{27}H_{44}O$; die Konstitution ist noch nicht aufgeklärt, doch konnten eine Reihe von gut charakterisierten Umwandlungsprodukten erhalten werden, die einen Schluß auf den Aufbau des Cholesterins gestatten. Vermutlich besteht es aus mehreren hydrierten Kohlenstoffringen, steht also in Beziehung zu den Terpenen.[4]) Vielleicht gibt es mehrere Cholesterine. — Das Cholesterin wird in bedeutender Menge mit dem Kot entleert, aber nur beim Fötus als solches, sonst als Koprosterin[5]), ein Umwandlungsprodukt, das offenbar durch die Bakterien des Darmkanals entsteht.

---

[1]) F. Kutscher, Zentralbl. f. Physiologie, **19**, H. 15 (1905); Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahrungs- und Genußmittel, **10**, 528 (1905); Zeitschr. f. physiol. Chem., **48**, 331 (1906); **49**, 47 (1906); **49**, 484 u. **50**, 250 (1906). — [2]) F. Kutscher und A. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem., **48**, 1 (1906); **51**, 457 (1907). — [3]) O. Hammarsten, Lehrbuch d. physiol. Chemie, 5. Aufl., 276 (1904). — [4]) A. Windaus, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **36**, 3752; **37**, 3699, 4378; **39**, 518, 2008, 2249; **40**, 257 u. 3681 (1903 bis 1907); G. Stein, Freiburger philosoph. Dissertation 1905; daselbst die übrige Literatur. [5]) S. v. Bondzynski, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **29**, 476 (1896); Zeitschr. f. physiol. Chem., **22**, 396 (1896).

Weiterhin wären zu nennen das Kreatin, $C_4H_9N_3O_2$, und sein Anhydrid, das Kreatinin. Das Kreatin hat die Konstitution

$$\begin{array}{l} H_2N-\underset{\Vert}{C}-\underset{|}{N}-CH_2-COOH, \\ \quad\quad\; NH\;\; CH_3 \end{array}$$

es ist also einmal ein Guanidinderivat, und leitet sich andererseits von einem methylierten Glykokoll ab. Es kommt in bedeutender Menge im Muskel vor, durchschnittlich 0·33 *g* in 100 *g*[1]), das wären mindestens 100 *g* im menschlichen Körper. Zusammen mit dem Hypoxanthin, dem Cholin und seinen oben genannten Verwandten und den Abkömmlingen der Nukleinsäure bildet es die 15% Stickstoff, die in frischem Fleisch nicht Eiweißstickstoff, sondern Extraktiv-Stickstoff sind.[2]) Auch ist es damit eines der hauptsächlichsten Bestandteile des käuflichen Fleischextraktes. Hier hat aber Kutscher[3]) außerdem Methylguanidin, Dimethylguanidin gefunden, die sich ja leicht von dem Kreatin ableiten und ferner eine Base von der Zusammensetzung $C_9H_{14}N_4O_3$, die er Ignotin nennt, deren Konstitution noch unaufgeklärt ist, die aber offenbar auch Beziehungen zum Kreatin hat. Ferner haben Gulewitsch und Amiradzibi[4]) im Fleischextrakt die Base Carnosin gefunden, die mit dem Ignotin isomer oder identisch ist, und endlich hat Kutscher[5]) im Fleischextrakt das Vitiatin gefunden, eine Base von der Zusammensetzung $C_5H_{14}N_6$, der er folgende Konstitution gibt:

$$\begin{array}{l} H_2N-\underset{\Vert}{C}-\underset{|}{N}-CH_2-CH_2-NH-\underset{\Vert}{C}-NH_2 \\ \quad\quad\; NH\;\; CH_3 \qquad\qquad\qquad\qquad NH \end{array}$$

Damit würde sie die Muttersubstanz der ganzen Gruppe sein, von der sich Kreatin, Ignotin und die Methylguanidine leicht ableiten lassen. Ob freilich Methyl- und Dimethylguanidin, Ignotin, Carnosin und Vitiatin im Muskelextrakt präformiert sind oder erst sekundär aus dem Kreatin entstehen, ist ungewiß; jedenfalls kommen sie häufig in der Nahrung vor.

Über das Schicksal des Kreatins und seiner Verwandten im Organismus besteht noch keine Klarheit. Der Kreatingehalt der Muskeln läßt sich durch die Nahrung anscheinend nicht beeinflussen[6]), wie das bei Stoffen, die zur Zusammensetzung der lebenden Organe gehören, ja immer der Fall ist. Doch sah Jaffé[6]) den Kreatingehalt etwas steigen, wenn er

---

1) M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **48**, 458 (1906). — 2) M. Voit, Zeitschr. f. Biol., **45**, 91 (1904). — 3) F. Kutscher, Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel, **10**, 528 (1905); auch Zentralbl. f. Physiol., **19**, H. 15 (1905). — 4) W. Gulewitsch und S. Amiradzibi, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **30**, 565 (1900). — 5) F. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol., **21**, 33 (1907). — 6) M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **48**, 430 (1906); G. Dorner, ibid., **52**, 225 (1907).

sehr große Mengen Glykocyamin verfütterte, das sich von dem Kreatin nur durch den Mangel einer Methylgruppe unterscheidet. Im Harn wird dauernd eine erhebliche Menge von Kreatinin — ca. 2 *g* pro Tag — ausgeschieden, daneben bisweilen auch etwas Kreatin. Seine Ausscheidung ist ziemlich unabhängig von der Nahrung und von der sonstigen Lebensweise[1], nur unter Bedingungen, unter denen der lebende Muskel zerfällt, geht die Ausscheidung in die Höhe.[1] Selbst durch Zufuhr großer Mengen Kreatin und Glykocyamin steigt die Kreatininausscheidung nur unbedeutend, und geht andererseits auch im Hunger und bei kreatinfreier Kost weiter. Neben dem Kreatinin haben Kutscher[2] und seine Mitarbeiter im Harn dieselben Basen gefunden, wie im Fleischextrakt, Methyl- und Dimethylguanidin und Vitiatin. Auch hier ist ein direkter Übergang dieser Stoffe aus der Nahrung in den Harn nach den Beobachtungen von Achelis nicht immer anzunehmen, sondern die Verhältnisse liegen komplizierter.

Genußmittel.

Die genannten Basen von der Gruppe des Cholins und des Kreatins bilden zusammen mit Purinbasen und anderen Derivaten der Nukleinsäure, mit Kohlehydraten und organischen Säuren die bekannten Extraktivstoffe der Muskeln, zum Teil auch anderer Gewebe. Ihr Schicksal und ihre Bedeutung habe ich, soweit wir etwas davon wissen, in dieser Vorlesung besprochen. Außerdem enthalten aber die Gewebe, besonders die Muskeln, wohlschmeckende Stoffe, die Fleisch, Fleischextrakt und Fleischbrühe zu einem Genußmittel machen, und die von erheblicher Bedeutung für die Verdauung sind. Sie haben früher gehört, daß der Magensaft dann abgesondert wird, wenn das Genossene gut schmeckt, den Wohlgeschmack erregt. Näher läßt sich hierüber nichts sagen, da ganz verschiedene Nahrung dem Fleisch- und dem Pflanzenfresser mundet, da ja die einzelnen Menschen ganz verschiedene Geschmäcker haben, und da es sich auch nicht nur um Erregung eines Sinnes handelt. Denn außer dem Geschmacksinn mit seinen fünf Qualitäten süß, sauer, bitter, salzig und laugenhaft, spielen Tastreize, die durch die Konsistenz der Speisen vermittelt werden, Kalt- und Warmempfindung, und endlich vor allem Geruchsreize ja bekanntlich eine große Rolle dabei, ob uns etwas gut schmeckt oder nicht. Die Fette, die Eiweißkörper und die Kohlehydrate aber sind

[1] C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **46**, 415 (1906); daselbst die Literatur; G. Dorner, ibid., **52**, 225 (1907). — [2] F. Kutscher und A. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **48**, 1 u. 422; **49**, 81 (1906); F. Kutscher, ibid., **51**, 457 (1907) (Zusammenfassung); W. Achelis, ibid., **50**, 10 (1906); F. Kutscher und W. Achelis, ibid., **52**, 91 (1907).

alle geruchlos, die Fette, die Eiweißkörper und die Stärke auch geschmacklos, also hängt der Wohlgeschmack und damit sowohl die Nahrungsaufnahme überhaupt, wie weiterhin die Sekretion des psychischen Magensaftes nicht von den eigentlichen Nahrungsstoffen ab, sondern von anderen chemischen Körpern, die sie begleiten, die wir noch sehr wenig kennen. Wir kennen die folgenden, ohne daß die Liste vollständig zu sein braucht:

1. Extraktivstoffe der Gewebe. Sie haben außer der Wohlgeschmack erregenden Wirkung noch eine zweite; sie erregen mittelst des Hormons der Schleimhaut des Antrum pylori (Vorlesung 5) den „chemischen Magensaft", rufen also auf dem Blutwege Sekretion von Magensaft hervor. Fleischbrühe und Fleischextrakt bewirken also Sekretion von Magensaft, selbst wenn sie ohne Appetit oder widerwillig genossen werden, selbst wenn sie mit Umgehung der Sinnesorgane des Kopfes durch eine Fistel oder mittelst der Schlundsonde direkt in den Magen eingeführt werden. Fleisch, das die Extraktivstoffe enthält, wird zunächst durch den psychischen Magensaft verdaut, dadurch werden die Extraktivstoffe in Freiheit gesetzt und rufen nun neue verstärkte Sekretion hervor. Die bekannten Substanzen des Fleischextraktes scheinen an beiden Wirkungen unbeteiligt zu sein. Sie sind geschmack- und geruchlos und sind auch nicht die Erreger des chemischen Saftes.[1]) Der wirksame Bestandteil findet sich also unter den noch unbekannten Stoffen.

2. Gewisse Röstprodukte, die entstehen, wenn Eiweißkörper, Kohlehydrate, Fette und wohl noch andere Bestandteile übermäßig erhitzt werden, so daß sie anfangen zu verbrennen. Sie entstehen beim Braten, beim Backen des Brotes, beim Rösten des Kaffees usw. Chemisch wissen wir von diesen Stoffen, etwa mit Ausnahme des Karamels aus dem Rohrzucker, sehr wenig. Sie wirken wohl wesentlich als Geruchsreize und sind beim Menschen die allerstärksten Erreger des Wohlgeschmacks.

3. Gewisse „ätherische", wohlriechende Substanzen, die dem Wein, den Likören und anderen alkoholischen Getränken, aber auch Früchten und Kompotten ihren Reiz verleihen. Ein Teil sind Ester, wie der Essigsäureäthylester, der sogenannte Essigäther und verschiedene ihm nahestehende Stoffe, ein Teil entsteht, wie F. Ehrlich[2]) gezeigt hat, durch die Einwirkung bestimmter Hefefermente, die aus den einzelnen Aminosäuren des Eiweiß Alkohole machen, die ein Kohlenstoffatom weniger haben. Die Bildung des Fuselöls aus Leucin, Isoleucin und Valin habe ich erwähnt; die so entstehenden Alkohole können weiterhin Ester bilden.

4. Gewisse Stoffe, die ebenfalls bakterieller Zersetzung der Eiweißkörper und Zucker ihren Ursprung verdanken, durch die saure Milch und

---

[1]) J. P. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898. — [2]) F. Ehrlich, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **40**, (1907).

die verschiedenen Arten der Käse, Fischzubereitungen u. a. gut und pikant schmecken.

5. Der Alkohol, der auch am Tiere chemischen[1]) und bei den meisten, an ihn gewöhnten Menschen psychischen Magensaft strömen läßt.

6. Die Purinderivate Kaffein und Theobromin (vgl. oben), die zwar an sich geschmack- und geruchlos sind, aber zusammen mit anderen Stoffen Kaffee, Tee und Kakao zu Genußmitteln machen.

7. Neben den Röstprodukten und dem Kaffein befindet sich im Kaffee Pyridin, das auch im Zigarrenrauch vorkommt. Pyridin wird, wie His[2]) gefunden hat, im Körper methyliert und als Methylpyridin im Harn ausgeschieden, und dementsprechend haben Kutscher und Lohmann[3]) als regelmäßigen Bestandteil des menschlichen Harns Methylpyridin gefunden.

8. Im Tabakrauch kommen auch Nikotin und Kohlenoxyd[4]) vor, vielleicht auch Blausäure; doch ist es fraglich, wie weit sie in den Körper aufgenommen werden.

Alle diese Körper haben lediglich dadurch, daß sie gut schmecken und riechen und dem Menschen ein Gefühl des Wohlbehagens vermitteln, eine sekretionsbefördernde Wirkung auf den Magensaft, anscheinend auch auf den Pankreassaft, und dadurch können sie Störungen des Wohlbefindens beseitigen, auch weiterhin eine günstige Wirkung auf die Bewegungen des Verdauungskanales haben, die ja durch Unlustgefühle gehemmt werden (Vorlesung 2 und 3). Ja sie sind durch diese ihre Wirkungen für eine geordnete Verdauung und Resorption vermutlich absolut notwendig. Wenigstens beweisen die schweren Ernährungsstörungen, die in Gefängnissen infolge unschmackhafter, einförmiger Kost eintreten können, und die sich bisweilen durch kleine Mengen von Fleischextrakt und ähnlichem beheben lassen, auch abgesehen von der täglichen Erfahrung aller Menschen, die Unentbehrlichkeit der Geschmacksreize. Aber vielen dieser Genußmittel kommt nach der allgemeinen Erfahrung neben der Wirkung auf die Verdauung noch eine weitergehende auf das Nervensystem zu. Sie wirken „erfrischend, anregend, belebend", „steigern Arbeitslust und Arbeitsfähigkeit". Man hat das meist auf eine direkte Beeinflussung des Nervensystems oder auch der Muskeln durch die Stoffe bezogen und es ist ja sicher, daß Alkohol auf das Zentralnervensystem wirkt; ebenso ist von dem Kaffein eine Giftwirkung auf die Muskeln pharmakologisch festgestellt. Es gibt zwei sehr

[1]) J. P. Pawlow, Nagels Handb. der Physiologie, Bd. II. — [2]) W. His, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **22** (1887). — [3]) F. Kutscher und A. Lohmann, Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahrungs- und Genußmittel, **13**, 177 (1907); F. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem., **51**, 457 (1907). — [4]) J. Habermann, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 55 (1901).

interessante Untersuchungen, die, im Laboratorium von Zuntz, Frentzel[1]) und Schumburg[2]) darüber angestellt haben, ob die Aufnahme von Nahrung und von Erfrischungsmitteln die Arbeitsfähigkeit des Menschen erhöht. Sie bedienten sich des Mossoschen Ergographen, bei dem gemessen wird, wie oft ein Mensch ein Gewicht von bestimmter Höhe mit dem Mittelfinger der rechten Hand heben kann; Häufigkeit und Höhe der Hübe wird graphisch aufgezeichnet. Frentzel ließ eine Versuchsperson an dem Ergographen arbeiten, sich dann durch Drehen eines gebremsten Rades tüchtig ermüden, und nun nach kurzer Pause von neuem an dem Ergographen arbeiten. Wie vorauszusehen, ergab sich, daß die Leistungsfähigkeit der ermüdeten Muskeln vermindert war. Zahl und Höhe der Hübe war etwa im Verhältnis von 6 zu 10 vermindert. Ließ er nun aber die Versuchsperson vor der zweiten Ergographenarbeit Wasser trinken, so war der Abfall geringer, und wenn in dem Wasser Zucker oder Eiweiß (Tropon) gelöst waren, so war bei der 2. Periode die Zahl der Hübe sogar vergrößert, die Arbeitsfähigkeit also über die im unermüdeten Zustande gesteigert. Zucker wirkte am schnellsten, Eiweiß langsamer, aber nachhaltiger, Fett am geringsten. Noch deutlich größer war die Wirkung, als Schumburg zu dem Zucker Kaffee, Tee oder verwandte Stoffe hinzufügte und sie war deutlich erkennbar, wenn Kaffee usw. allein ohne Zucker gegeben wurden. Die Versuche sind praktisch wichtig, weil sie in Übereinstimmung mit der allgemeinen Erfahrung der Bergsteiger und anderer Sporttreibender lehren, wie zweckmäßig das Essen von Zucker und Schokolade während einer Bergbesteigung oder einer Radfahrt ist. Bei starker Muskelleistung sind süßer Kaffee und süßer Tee die physiologischesten aller Getränke. Aber wie kommt der Einfluß des Zuckers und des Kaffees auf die Muskeln zustande? Frentzel und Schumburg deuten die Wirkung des Zuckers so, daß er der Maschine sofort als neues, leicht verbrennbares Heizmaterial zugeführt werde, und die des Kaffees halten sie für eine direkte Beeinflussung der Muskeln, beziehentlich des Nervensystems. Aber es ist auch noch eine andere Deutung möglich, die, wenn sie sich bewahrheitet, uns einen interessanten Einblick gewährt in den Zusammenhang zwischen der Verdauung und dem übrigen Körper, und die uns gestattet, die übrigen, uns unbekannten Wirkungen der Genußmittel, ihren „erfrischenden", „anregenden" Einfluß auf die uns bekannte Beförderung der Magensaftsekretion zurückzuführen.

Bei der Muskelarbeit gehen aus den Muskeln Kohlensäure und außerdem noch andere, uns bis jetzt unbekannte organische Säuren[3]) in das Blut über, die Kohlensäure gibt das Blut in den Lungen ab, die organischen

---

[1]) J. Frentzel, Archiv für (Anat. u.) Physiol., 1899, 383; 1899, Suppl. 141. — [2]) Schumburg, Zeitschr. für (Anat. u.) Physiol., 1899, Suppl. 289. — [3]) J. Geppert u. N. Zuntz, Pflügers Arch., **42**, 189 (1888); **62**, 295 (1896).

Säuren werden verbrannt; bis das geschieht, aber müssen beide durch die basischen Affinitäten des Blutes gebunden werden. Das Gleichgewicht in dem ziemlich neutralen Serum verschiebt sich also nach der sauren Seite hin, die Kohlensäure und die anderen Säuren des Muskels können weniger leicht aus dem Muskel heraus, was sich in der bekannten sauren Reaktion tetanisierter Muskeln äußert. Auch im Nervensystem treten wahrscheinlich saure Stoffwechselprodukte auf, da die Reaktion beim Erlöschen der Zirkulation sauer wird. Die Übersäuerung des Körpers aber muß, und darin liegt der Zusammenhang mit der Verdauung, gehoben werden, wenn der stark saure Magensaft sezerniert, wenn plötzlich Mengen von Säure-Ionen dem Blute entzogen werden. So kann die Magensaftsekretion eine Erleichterung der Arbeit des übrigen Körpers sein, und so können uns alle die Stoffe, die Appetitsaft oder chemischen Magensaft fließen lassen, Fleischextrakt und die anderen Genußmittel, vielleicht lediglich durch diese Wirkung auf den Magen das Gefühl der Erfrischung, der gesteigerten Arbeitsfähigkeit geben. Auch die ärztlich bekannte günstige Wirkung des Essens ganz kleiner, aber gut schmeckender Nahrungsmengen bei Nervösen und Rekonvaleszenten hängt vielleicht so zusammen. — Daneben kann natürlich beim Tee, beim Kaffee und anderen Getränken eine direkte Nervenwirkung bestehen.

Eine besondere Besprechung verdient noch der Alkohol, da er nicht nur wie Fleischextrakt und Kaffein Genußmittel ist. Er wird im Körper nahezu vollständig [1]) verbrannt, liefert bei seiner Verbrennung ca. 7 Kalorien pro Gramm, und wird unter Umständen in solchen Mengen aufgenommen — ein Maß Bier enthält 32—37, eine Flasche Wein 60—90 *g*, Branntwein bis 50% Alkohol —, daß er dem menschlichen Körper eine bedeutende Menge von Energie zuführt. Es ist also auch ein Nahrungsstoff. Diese Tatsache ist gelegentlich bestritten worden, obwohl es eigentlich selbstverständlich ist, daß alle Wärme, die im Körper entsteht, ihm infolge der chemischen Wärmeregulation auch zugute kommt. Daß der Alkohol ein Nahrungsstoff ist, wie die anderen stickstofffreien Nährstoffe, wie Zucker und Fett, daß er Eiweiß spart und Kohlehydrate ersetzt, das haben aber R. O. Neumann [2]), Bjerre [3]), Atwater und Benedict [4]), Rosemann [5]) u. a. durch sorgfältige Stoffwechselversuche auch noch direkt erwiesen. Allerdings ist seine eiweißsparende Wirkung eine geringere als die der Fette, oder gar der Kohle-

[1]) W. O. Atwater u. F. G. Benedict, U. S. Departement of Agriculture, Office of Experiment Stations, Bull. Nr. 69 (1899). — [2]) R. O. Neumann, Arch. f. Hygiene, **36**, 1 (1899); Münchener med. Wochenschr., 1901, 1126. — [3]) P. Bjerre, Skandinav. Arch. f. Physiol., **9**, 323 (1899). — [4]) W. O. Atwater u. F. G. Benedict, U. S. Departement of Agriculture, Office of Experiment Stations, Nr. 69 (1899). — [5]) R. Rosemann, Pflügers Arch., **86**, 107 (1901).

hydrate. Er ist also ein schlechter Nährstoff, und außerdem ist er bekanntlich ein Gift, das in größeren Dosen und hoher Konzentration verheerende Wirkungen auf den Organismus, besonders das Zentralnervensystem ausübt, und gegen das von Medizinern und Volkswirten daher seit Jahren ein leidenschaftlicher Kampf geführt wird. Selbst kleine Mengen Alkohol können bei Menschen mit geringer nervöser Widerstandsfähigkeit schweren Schaden stiften; daß gesunden Menschen kleine Dosen, zumal der nichtkonzentrierten Alkoholika, dauernd körperlichen oder geistigen Schaden bringen können, davon ist indessen wissenschaftlich nichts bekannt. Nur große Muskelanstrengungen, wie sie bei allen Arten des Sports verlangt werden, vertragen sich nicht mit Alkoholgenuß. Schumburg hat in der oben zitierten Arbeit[1]), in der er den Nutzen des Kaffees und Tees bei Muskelanstrengungen experimentell belegen konnte, auch den Alkohol geprüft und einen erregenden, die Bewegungen erleichternden, die Arbeitsleistung erhöhenden Einfluß auch bei kleinen Dosen vermißt; zu völlig mit Schumburg übereinstimmenden Resultaten kam Hallsten.[2]) Vor allem beweisen die praktischen Erfahrungen von Tausenden die Unverträglichkeit großer sportlicher Leistungen mit Alkoholgenuß; sie ist es, die den Alkoholgenuß unter jungen Leuten in letzter Zeit hat sinken lassen und die Trinksitten zu reformieren beginnt. — Auf die Verdauungsorgane wirken alkoholische Getränke in mäßiger Dosis wie andere Genußmittel, sie befördern die Sekretion; in Menge getrunken, schädigen sie. Die konzentrierten Alkoholika wirken vor allem deletär auf die Leberzellen, was aber im wesentlichen nicht dem Alkohol zur Last fällt, sondern dem Fuselöl und anderen Bestandteilen.[3])

Zum Schlusse dieser Vorlesung muß ich nun, meine Herren, noch auf die Frage eingehen, ob mit den Hauptklassen der Nahrungsstoffe, den Eiweißkörpern, Fetten und Kohlenhydraten, mit den Substanzen, die wir in dieser Vorlesung behandelt haben, und mit den Salzen, die ich in Vorlesung 19 besprechen werde, nun alle Stoffe unserer Nahrung erschöpft sind. Ich meine nicht die vielen, gelegentlich mit unserer Nahrung eingeführten Stoffe, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure und ihre Ester, die in den Früchten vorkommen, Essigsäure, Buttersäure, Milchsäure und Bernsteinsäure, die alle im Organismus zu Kohlensäure verbrannt werden, die Wachsarten, die anscheinend unresorbiert den Darm passieren, Glukoside, Harze und Alkaloide, die in der Pflanzennahrung oder in Medikamenten eingeführt werden, und andere. Interessanter ist die Frage, ob es

---

[1]) Schumburg, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1899, Suppl. 289. — [2]) A. Hallsten, Versamml. nord. Naturforscher u. Ärzte zu Helsingfors, 1902. Sektion für Anatomie, Physiologie und mediz. Chemie. — [3]) L. Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 40, 182 (1903).

in der gewöhnlichen Nahrung noch Stoffe gibt, die vielleicht in sehr geringer Menge[1]) vorkommen, aber trotzdem unentbehrlich sind.

Man hat die Frage dadurch zu beantworten gesucht, daß man Tiere mit einer Nahrung fütterte, die nur aus einem oder mehreren möglichst reinen Eiweißkörpern, aus Fett, Stärke oder Zucker und den erforderlichen Salzen bestand. Diese Versuche, die wegen der schwierigen Beschaffung der Nahrung meist an kleinen Tieren, Mäusen und besonders Ratten angestellt wurden, haben bisher aber meist damit geendet, daß die Tiere nach einigen Wochen unter Abmagerung und Mattigkeit zugrunde gingen.[2]) Auch der Zusatz von Nukleinsäure, Lezithin und Cholesterin, den Falta und Nöggerath verwendeten, vermochte die Tiere nicht zu erhalten. Nur Röhmann[3]) war glücklicher, aber er hat — soweit sich das nach den kurzen Publikationen beurteilen läßt — als Eiweiß zum Teil den Niederschlag benutzt, den Essigsäure in dem Wasserextrakt der Leber erzeugt, und dieser Niederschlag kann neben Eiweiß und Nukleinsäure noch andere Stoffe enthalten haben. Die Frage, ob Tiere mit den bisher bekannten Nahrungsstoffen auskommen, ist also wohl noch nicht in bejahendem Sinne entschieden, aber auch die negativen Resultate beweisen nichts, da durch die Reinigung die Eiweißkörper der Nahrung verändert werden können. Zein, das hauptsächlichste Eiweiß der Maiskörner, wird durch die zu seiner Isolierung angewendete Behandlung mit Alkohol und Äther ganz unlöslich und äußerst schwer verdaulich[4]), und Kasein habe ich durch die übliche Reindarstellung zu einem Gifte werden sehen, das bei Hunden Erbrechen und Blutungen in die Darmschleimhaut hervorrief.[5]) Auch ist bei allen Stoffwechsel- und Ernährungsversuchen mit künstlicher Nahrung, wie ich das schon in Vorlesung 13 betont habe, zu berücksichtigen, daß man die Genußmittel und den Wohlgeschmack der Nahrung aufhebt und damit die normale Koordination der Verdauung zerstört.

---

[1]) Vgl. z. B. C. Richet, 7. internationaler Physiologenkongreß 1907 [Arch. internat. de Physiol., **5**, 4 (1907)]. — [2]) N. Lunin, Zeitschr. f. physiol. Chem., **5**, 31 (1880); C. A. Socin, ibid., **15**, 93 (1890); W. Falta u. C. T. Nöggerath, Hofmeisters Beitr., **7**, 313 (1906); E. G. Willcock and F. G. Hopkins, Journ. of Physiol., **35**, 88 (1906); L. Jacob, Zeitschr. f. Biol., **48** (1906). — [3]) F. Röhmann, Schlesische Gesellsch. f. Vaterländische Kultur, 1902. Allgem. med. Zentralzeitung, 1903, Nr. 1; 7. internationaler Physiologenkongreß 1907. — [4]) W. Szumowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **36**, 198 (1902). — [5]) O. Cohnheim, Arch. f. Hygiene, **57**, 411 (1906).

15. Vorlesung.

Kot und Kotbildung.

Meine Herren! Menschen und Tiere entleeren bei jeder Art der Ernährung eine gewisse Menge von Kot, von dem man früher ganz allgemein annahm, daß er aus den unverdaulichen Resten der Nahrung bestehe, die nach Wegresorption des Wertvollen auf diese Weise ausgestoßen würden. Diese Anschauung mußte verlassen werden, als Voit[1]) 1866 nachwies, daß auch im lange fortgesetzten Hunger Kot produziert würde; ja allmählich ist durch die Untersuchungen von Voit[2]), Rubner[3]), Müller[4]) und Prausnitz[5]) der Nachweis erbracht worden, daß bei animaler und bei aufgeschlossener Pflanzennahrung beim Fleischfresser und beim Menschen der gesamte oder nahezu der gesamte Kot aus dem Organismus stammt. Bei unaufgeschlossener zellulosereicher Pflanzennahrung ist es freilich anders, bei den Pflanzenfressern, zumal den Wiederkäuern, bilden Nahrungsreste den größeren Teil des Kotes, aber auch bei ihnen, wie bei den Fleischfressern ist der Darm Ausscheidungsorgan, durch das genau wie durch die Niere, die Lunge und die Haut feste Stoffe und Wasser aus dem Körper entleert werden. — Zu einer genauen Kenntnis des Stoffwechsels und der Ernährung gehört daher die Beantwortung der Fragen: Wieviel und was für Stoffe werden als Kot entleert? Inwieweit sind diese Stoffe Nahrungsreste, inwieweit Ausscheidungen des Körpers? Wenn sie aus dem Körper stammen, sind sie Überbleibsel der Verdauungssekrete oder sind sie Produkte einer spezifischen Ausscheidung des Darmes, durch die der

---

[1]) C. Voit, Zusammenfassung in Hermanns Handb., **6**, 1, S. 34 ff. — [2]) C. Voit, Zeitschr. f. Biol., **25**, 232 (1889). — [3]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **15**, 115 (1879); **16**, 119 (1880); **19**, 45 (1883); **42**, 261 (1901). — [4]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol., **20**, 327 (1884); C. Lehmann, Fr. Müller, I. Munk, H. Senator, N. Zuntz, Virchows Archiv, **131**, Suppl. (1893). — [5]) W. Prausnitz (mit J. Möller, F. Kermauner, H. Hammerl), Zeitschr. f. Biol., **35**, 287 (1897); W. Prausnitz (mit K. Micko, P. Müller u. H. Poda), ibid., **39**, 277 (1900).

Körper sich bestimmter Stoffe entledigt? Sie werden sehen, daß wir nur einen Teil der Fragen beantworten können.

Wir wollen ausgehen von der Betrachtung des Hungerkotes, den Müller[1]) und Rieder[2]) beim Hund, Müller[3]) beim Menschen beschrieben haben[4]), der ja selbstverständlich nur aus dem Körper stammen kann. Der Hungerkot des Hundes ist eine dunkelbraune, zähe, pechartige Masse, die nicht eigentlich fäkulent riecht. Je nach der Größe des Hundes werden im Tage 2·1—18 *g* Kot entleert; davon sind 66—70% Wasser, so daß die Trockensubstanz, die im Hunger den Körper des Hundes im Kot verläßt, 0·7—5·4 *g* pro Tag beträgt, das sind 0·06—0·32 *g* pro Kilogramm Tier. Die Trockensubstanz enthält im Durchschnitt der Voitschen und Müllerschen Analysen

5— 8% Stickstoff
20—47% Ätherextrakt
20% Asche.

Die Asche besteht fast ausschließlich aus Phosphorsäure, Kalk und Magnesium; von der Phosphorsäure bildet sich ein Teil wohl erst bei der Veraschung aus organischer Substanz. — Nicht anders verhält sich der Hungerkot des Menschen, der von Müller, später auch von anderen, an Hungerkünstlern bestimmt worden ist. Er war gelb, von mittlerer Konsistenz, roch kaum fäkulent und enthält viel Fettsäuren. Auf den Tag wurden von den beiden Hungerern ausgeschieden:

	Gramm	Gramm
Feuchte Substanz	22	9·5
Trockensubstanz	3·82	2·0
Stickstoff	0·32	0·11
Fett	1·35	0·57
Asche	0·48	0·25
Eisen	0·007	0·008
Kalk	0·07	0·03
Magnesium	0·006	0·01
Alkalien	0·09	0·03
Phosphorsäure	0·2	0·14

Bei anderen Gelegenheiten fand Müller 4·0 *g*, 4·35 *g*, 5·9 *g* Trockenkot am Tage. Prozentisch betrugen:

---

[1]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol., **20**, 327 (1884). — [2]) H. Rieder, Zeitschr. f. Biol., **20**, 378 (1884). — [3]) Fr. Müller, Virchows Arch., 131, Suppl. (1893). — [4]) Auch Jiro Tsuboi, Zeitschr. f. Biol., **35**, 68 (1897). Zusammenfassende Arbeit aus dem Laboratorium Voits.

der Stickstoffgehalt . . . . . . 5·67 bis 8·28 %
der Ätherextrakt . . . . . . 24·0 „ 35·0 %
die Asche . . . . 12·5 %

Die Mengen sind relativ geringer als beim Hunde, aber nicht zu vernachlässigen. die Zusammensetzung schwankt auch bei einem und demselben Individuum trotz der gleichartigen Verhältnisse des länger dauernden Hungers nicht unbeträchtlich.

Von größtem Interesse ist nun, daß die Eigenschaften und die Zusammensetzung des Kotes sich gegenüber dem Hunger nicht ändern, wenn Fleisch, Leim, Sehnen, Stärke, Zucker, alle Fette, Weißbrot und andere Gebäcke aus feinem Mehl, Makkaroni, Reis, kurz irgend eine völlig verdauliche Nahrung gereicht wird. Nur die Menge des Kotes nimmt mit steigender Nahrungsaufnahme um ein Geringes zu, der Wassergehalt, das Verhältnis von Stickstoff und Ätherextrakt, der Prozentsatz und die Zusammensetzung der Asche und der Verbrennungswert des Kotes [1]) bleiben die gleichen wie im Hunger, und sind also auch bei allen diesen chemisch und physikalisch so verschiedenen Nahrungsmitteln nicht voneinander verschieden. Es erübrigt sich, aus den Arbeiten von Rubner, Müller, Rieder, Prausnitz und Röhl [2]) eine größere Zahl von Analysen des menschlichen oder des Hundekotes bei Ernährung mit verdaulicher Nahrung anzuführen. Kleine Abweichungen finden sich auch hier wieder, selbst bei gleicher Ernährung und bei einem und demselben Individuum, aber sie sind recht unbedeutend. Im Durchschnitt enthält der „Normalkot“ 70—75 % Wasser, die Trockensubstanz enthält

5—8 % Stickstoff,
12—18 % Ätherextrakt,
11—15 % Asche. [3])

Die Verbrenungswärme beträgt 6—6·5 Kalorien für 1 *g* aschefrei gerechneten Trockenkot. Sie ist unabhängig von der Nahrung und sehr konstant. Selbst die größten Abweichungen in der Ernährung, viel und wenig Eiweiß, viel und wenig Fett u. a. m., drücken sich in der Zusammensetzung des Kotes so gut wie gar nicht aus.

Nur die Menge des Normalkotes wechselt, wie gesagt, mit der Nahrung. aber auch nicht bedeutend, nicht entfernt in dem Maße, daß etwa eine Proportionalität zwischen der Menge der Nahrung oder irgend eines Bestandteiles der Nahrung und der Kotmenge bestünde. So entleerte in den Versuchen Fr. Müllers ein großer Hund bei Hunger und verschiedener Fütterung:

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, 261 (1901). — [2]) W. Röhl, Deutsches Archiv f. klin. Med., **83**, 523 (1905). — [3]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, 261 (1901); auch W. Prausnitz, ibid., **35**, 353 (1897).

Nahrung	Trockenkot		N	
Hunger	2·0 *g*	Trockenkot mit	0·15 *g*	N (7·96%)
500 *g* Fleisch	5·1 *g*	„ „	0·31 *g*	„ (6·5%)
1000 *g* „	4·2 *g*	„ „	0·55 *g*	„ (6·5%)
1500 *g* „	10·2 *g*	„ „	0·67 *g*	„ (6·5%)
1800 *g* „	10·3 *g*	„ „	0·7 *g*	„ (6·5%)
2000 *g* „	11·1 *g*	„ „	0·8 *g*	„ (6·5%)
2500 *g* „	15·4 *g*	„ „	1·0 *g*	„ (6·5%)
500 *g* „ + 200 *g* Stärke	7·6 *g*	„ „	0·29 *g*	„ (3·8%)
1500 *g* „ + 200 *g* „	18·0 *g*	„ „	1·2 *g*	„ (6·8%)
0 *g* „ 500 *g* „	16·2 *g*	„ „	0·7 *g*	„ (4·4%)
0 *g* „ 700 *g* „	18·7 *g*	„ „	0·82 *g*	„ (4·4%)

Rubner beobachtete bei Ernährung mit verschiedenen natürlichen Nahrungsmitteln beim Menschen

	Trockensubstanz		N		Trockenkot		N	
Fleisch . . .	367 *g*	Trockensubstanz	49·0 *g*	N geben	17·2 *g*	Trockenkot mit	1·16 *g*	N (6·7 %)
Ei	247 *g*	„	20·7 *g*	„ „	13·0 *g*	„ „	0·61 *g*	„ (4·7 %)
Weißbrot . .	595 *g*	„	9·7 *g*	„ „	26·2 *g*	„ „	2·19 *g*	„ (8·4 %)
Makkaroni .	626 *g*	„	10·9 *g*	„ „	27·0 *g*	„ „	1·86 *g*	„ (6·9 %)
Reis . . .	552 *g*	„	8·9 *g*	„ „	27·2 *g*	„ „	2·13 *g*	„ (7·85%)
Milch . . .	377 *g*	„	18·4 *g*	„ „	34·4 *g*	„ „	1·56 *g*	„ (4·55%[1])

Ja selbst bei stickstofffreier Nahrung, das beleuchtet den Charakter des Kotes als Ausscheidungsprodukt vielleicht am allerbesten, wird ein durchaus normaler Kot ausgeschieden, dessen Stickstoff also vollständig aus dem Körper stammen muß. Auch hier geht die Gesamtmenge und die Stickstoffmenge des Kotes bei steigender Nahrungsmenge in die Höhe. Rieder, Tsuboi und Röhl beobachteten bei Hunden, die sie stickstofffrei, nur mit Stärke oder mit Stärke, Zucker und Fett ernährten, folgende Zahlen:

Nahrung	Trockenkot		N	
Hunger	1·32 *g*	Trockenkot mit	0·09 *g*	N (7·1%)
70 *g* Stärke	3·04 *g*	„ „	0·11 *g*	„ (3·0%)
140 *g* „	5·95 *g*	„ „	0·22 *g*	„ (6·0%)
Hunger	2·64 *g*	Trockenkot mit	0·14 *g*	N (5·0%)
132 *g* trockene Nahrung	5·81 *g*	„ „	0·24 *g*	„ (4·2%)
305 *g* „ „	12·92 *g*	„ „	0·57 *g*	„ (4·5%)
70 *g* trockene Nahrung	2·74 *g*	Trockenkot mit	0·13 *g*	N (4·0%)

Beim Menschen fanden Rieder und Röhl bei stickstofffreier Nahrung (Stärke, Zucker, Butter, Schmalz, Salz):

Nahrung	Trockenkot		N	
147 *g* trockene Nahrung	13·4 *g*	Trockenkot mit	0·78 *g*	N (5·9%)
159 *g* „ „	15·4 *g*	„ „	0·87 *g*	„ (5·7%)
485 *g* „ „	13·4 *g*	„ „	0·54 *g*	„ (4·1%)
500 *g* trockene Nahrung	6·6 *g*	Trockenkot mit	0·43 *g*	N (3·8—5·8 %)

[1]) Viel Asche.

Es geht aus diesen Beobachtungen mit aller Deutlichkeit hervor, daß bei der bisher besprochenen vollverdaulichen Nahrung der Kot kein Nahrungsrest ist, sondern ein Produkt des Körpers. Minimale Mengen von Fett, z. B. infolge von Kalkseifenbildung, von Stärkemehl und von Eiweiß gehen auch einmal selbst bei bester Verdauung in den Kot über, wenn einer dieser Stoffe in übermäßiger Menge in der Nahrung enthalten ist, aber es handelt sich dabei immer nur um Bruchteile eines Grammes, die auf die Zusammensetzung keinen Einfluß haben. Die charakteristischen Stoffe der Nahrung lassen sich im Kote weder chemisch noch histologisch nachweisen. Er enthält keine löslichen Kohlehydrate und Eiweißkörper, keine Albumosen und Peptone, anscheinend auch keine Aminosäuren. Er enthält, wie Prausnitz, Micko und Müller[1]) gezeigt haben, nach Fütterung mit Milch und Milchpräparaten weder Kasein noch Paranuklein. Er läßt nach Verfütterung von rohem Fleisch nach Kermauner[2]) beim Hunde gar nicht, beim Menschen nur in Spuren die charakteristischen quergestreiften Muskeln erkennen. Ebensowenig findet man nach Schmidt[3]) im Kot gesunder Menschen nach Aufnahme rohen Fleisches das so charakteristische Bindegewebe, nach Aufnahme von Thymus die sonst deutlichen Zellkerne.

Woraus besteht denn nun aber der Kot? Das können wir mit einiger Sicherheit von der Asche sagen, die in der Hauptsache aus Phosphorsäure, Kalk und Magnesia besteht, daneben etwas Eisen enthält; Chloride und lösliche Alkalien fehlen. Aber ich sagte Ihnen auch schon, daß vermutlich ein beträchtlicher Teil der gefundenen Phosphorsäure eigentlich nicht Asche ist, sondern erst durch die Veraschung organischer Substanzen entsteht. Auch der Ätherextrakt ist leidlich aufgeklärt: zum Teil ist er bei der natürlichen, ungefähr alkalischen Reaktion des Kotes löslich, und dieser Teil ist im wesentlichen Lezithin. Zum Teil löst er sich aber nur auf, wenn man den Kot ansäuert; das sind Kalk- und Magnesiaseifen, also Fettsäuren, die mit Kalk und Magnesia Salze gebildet haben und auf diese Weise unlöslich geworden sind. Diese Kalkseifen sind auch im Hungerkot vorhanden, aber ein Teil von ihnen, z. B. die nicht unbedeutenden Mengen im Milchkot, stammen aus der Nahrung. Die Hauptmasse der organischen Substanz des Kotes ist aber nicht ätherlöslich und von ihr ist sehr wenig aufgelöst. Wir kennen von den Kotbestandteilen das Koprosterin[4]), ein Umwandlungsprodukt des Cholesterins, etwa 1 *g* pro Tag, die Cholalsäure[5]), weniger

---

[1]) W. Prausnitz (F. Micko, P. Müller), Zeitschr. f. Biol., **39**, 277 (1900). — [2]) Fr. Kermauner, Zeitschr. f. Biol., **35**, 316 (1897). — [3]) Ad. Schmidt, Die Funktionsprüfung des Darmes mittelst der Probekost. Wiesbaden 1904. — [4]) S. v. Bondzyński, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **29**, 476 (1896); Zeitschr. f. physiol. Chem., **22**, 396 (1896). — [5]) J. Tsuboi, Zeitschr. f. Biol., **35**, 68 (1897).

als 1 *g* pro Tag und Purinbasen[1,2]), hauptsächlich Guanin und Adenin, im Durchschnitt 0·11 *g* pro Tag.[2]) Nun mögen die beobachteten Mengen zu gering sein, weil die betreffenden Stoffe zum Teil zersetzt waren, auch weil die Isolierung kleiner Quantitäten aus dem Gemenge Schwierigkeiten macht. Immerhin können wir uns nicht verhehlen, daß von der organischen Substanz des Kotes noch weit über die Hälfte unbekannt ist, und dadurch wird natürlich die Aufklärung der Herkunft des Kotes sehr erschwert. Alle diese Körper, besonders auch die genau untersuchten Purinbasen, sind von der Nahrung unabhängig; ihre Menge schwankt aber stark.

Am nächsten liegt es anzunehmen, daß der Kot einfach aus den eingedickten Bestandteilen der Verdauungssäfte besteht; Magen-[3]) und Pankreassaft[3]) enthalten ein Gemenge von Eiweiß, Nukleinsäure und Lezithin, das in seiner Zusammensetzung dem Kot einigermaßen ähneln dürfte; die leicht löslichen Bestandteile der Galle werden zum größten Teil sicher resorbiert. Die Zusammensetzung des Darmsaftes kennen wir kaum, und gerade auf ihn dürfte viel ankommen, da nach den Beobachtungen von Hermann[4]) und seinen Schülern, Fr. Voit[5]) und Klecki[6]) sich in isolierten Dünndarmschlingen eine ausgesprochen kotähnliche Masse anhäuft. Die Entstehung des Hungerkotes ist verständlich, seit wir wissen, daß auch im Hunger die Verdauungsdrüsen regelmäßig ein substanzreiches Sekret absondern (S. Vorlesung 2, 3, 6). Einen sehr wesentlichen Anteil an den Eigenschaften des Kotes haben weiterhin die Bakterien, die ja im untersten Dünndarm und im Dickdarm in Massen vorhanden sind, und die in jedem Kot zahlreich zu sehen und zu züchten sind. Ja, man hat gemeint[7]), daß der Kot in der Hauptsache aus toten und lebendigen Bakterienleibern bestehe. Diese Ansicht würde die konstante Zusammensetzung des Kotes verständlich machen und die Eigenschaften des Kotes widersprechen ihr nicht. Aber bewiesen ist sie durchaus nicht[8]) und es spricht gegen sie, daß das bakterienfreie Mekonium nach Müller und Rubner fast die gleichen Eigenschaften hat wie der Kot. So scheint es einstweilen, bis weitere Versuche die Zusammensetzung und Entstehung des Kotes aufklären, am richtigsten, wenn man mit Rubner sagt: Der aus dem Körper stammende Kot ist der Rest der Verdauungssekrete, vermehrt durch Schleim und abgestoßene

---

[1]) W. Weintraud, Kongr. f. innere Med., 1896. — [2]) M. Krüger u. A. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem., **35**, 153 (1902); A. Schittenhelm, Deutsch. Arch. f. klin. Med., **81**, 423 (1904). — [3]) M. Nencki u. N. Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 291 (1901). — [4]) L. Hermann, Pflügers Arch., **46**, 93, 1890; W. Ehrenthal (u. Blitstein), ebenda, **48**, 74, 1891; M. Berenstein, ebenda, **53**, 52, 1893. — [5]) Fr. Voit, Zeitschr. f. Biologie, **29**, 325 (1893). — [6]) K. Klecki, Zentralbl. f. Physiol., **7**, 736 (1893). — [7]) J. Strasburger, Zeitschr. f. klin. Med., **46**, 413 (1902); K. Klecki, Zentralbl. f. Physiol., **7**, 736 (1893). — [8]) W. Röhl, Deutsches Arch. f. klin. Med., **83**, 523 (1905).

Zellen, und verändert einmal durch die Wirkung der Fermente und der im Darm wuchernden Bakterien, die sich ihm beimengen, und vor allem dadurch, daß immer alles, was wasserlöslich ist, aus dem Darminhalt ausgelaugt und wegresorbiert wird.

Erschöpfend ist diese Beschreibung nicht, denn es gibt außerdem im Darm eine spezifische Ausscheidung. Es gilt das mit Sicherheit von den anorganischen Stoffen des Kotes, dem Kalk, dem Magnesium, dem Eisen und der Phosphorsäure, die in den Verdauungssekreten in geringer, im Kot aber in solcher Menge vorhanden sind, daß Kalk und Eisen fast ausschließlich, Magnesium und Phosphorsäure ebenso reichlich wie durch den Harn den Körper durch den Kot verlassen. Für das Eisen ist diese spezifische Ausscheidung in den Darm, und zwar in der Hauptsache in den Dickdarm und Blinddarm durch die Versuche von Quincke und Hochhaus[1]) bewiesen worden; sehr deutlich konnte sie Honigmann[2]) an einer Patientin mit einer Blinddarmfistel sehen: verfüttertes, zitronensaures Eisen kam aus der Fistel nicht wieder zum Vorschein, während man es im Kot bei Eisengleichgewicht quantitativ wieder findet. Schwer ist es dagegen bei dem Kalk zu unterscheiden, was davon ausgeschieden und was unresorbiert ist. Der Kalk ist in den Nahrungsmitteln zum Teil als phosphorsaurer Kalk vorhanden, der sich wohl im Magen, aber nicht mehr im Dünndarm löst, und er trifft im Dünndarm mit Kohlensäure und Fettsäuren zusammen, mit denen er schwer oder nicht lösliche Salze bildet. Honigmann[2]) fand bei der erwähnten Patientin den größten Teil des Kalkes am Ende des Dünndarmes vor. Auch beim Hunde entspricht nach Heile[3]) der reichlichen Kotbildung nach Milch, die auf ihrem phosphorsauren Kalk beruht, ein reichlicher Rückstand schon am Ende des Dünndarmes. Nun könnte die Ausscheidung des Kalkes ja freilich schon im Dünndarm erfolgen, aber gegen eine bedeutende Resorption des Kalkes sprechen die Experimente von F. Voit[4]) und der Befund von Rüdel[5]), der beim Hunde von subkutan eingespritztem Kalk 12—34, von verfüttertem nur 1—3% im Harn erscheinen sah. Ein Teil des im Kote enthaltenen Kalkes ist indessen sicher ausgeschieden; denn Fr. Müller[6]) und F. Voit fanden Kalk im Hungerkot, F. Voit[4]) in den in isolierten Dünndarmschlingen sich sammelnden Massen. Sehr deutlich zeigen die Ausscheidung in den Darm die Versuche von Rüdel[5]), nach denen die Verteilung des Kalkes

---

[1]) H. Hochhaus und H. Quincke, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **37**, 159 (1896). — [2]) G. Honigmann, Arch. f. Verdauungskrankh., **2**, 296 (1896). — [3]) B. Heile, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., **14**, 494 (1905). — [4]) F. Voit, Zeitschr. f. Biol., **29**, 325 (1893). — [5]) G. Rüdel, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **33**, 79 (1894). — [6]) Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol., **20**, 327 (1884).

zwischen Harn und Kot von der Reaktion der Säftemasse, der dem Organismus zur Verfügung stehenden relativen Menge von Alkali und Säure abhängt. Durch Zufuhr von Säure wird der phosphorsaure Kalk löslicher und es geht mehr von dem Kalk in den Harn. Nach den Beobachtungen von Soetbeer[1]), Soetbeer und Krieger[2]) und Tobler[3]) kann bei Erkrankungen des Darmes der Kalk im Harn erheblich, auf das 3—4fache, auf Kosten des Kotes vermehrt sein. Die Erkrankung setzte mit den anderen Funktionen der Darmschleimhaut auch ihre Ausscheidungsfähigkeit herab. — Ähnlich dem Kalk verhält sich das Magnesium, nur daß es sich entsprechend seiner größeren Löslichkeit etwa zu gleichen Teilen zwischen Harn und Kot verteilt.

Die Phosphorsäure richtet sich in ihrer Verteilung auf Harn und Kot nach den Basen, an die sie gebunden ist. Überwiegen die Alkalien, so geht die Hauptmasse der Phosphorsäure in den Harn, ist aber viel Kalk vorhanden, so folgt ihm die Phosphorsäure in den Darm. Nebenbei dürfte ein Teil der Phosphorsäure im Kot wie der Kalk unresorbierter Nahrungsrest sein. Ich komme in der Vorlesung 19, die von dem Mineralstoffwechsel handelt, auf diese Dinge zurück, hier sei nur das Prinzip festgestellt, nach dem sich die Ausscheidung der Salze anscheinend richtet: die löslichen Stoffe werden mit dem Harn, die unlöslichen mit dem Kot entleert. Infolgedessen werden mit dem Eisen und dem Kalk eine Anzahl körperfremder Stoffe in den Darm ausgeschieden, die ihnen chemisch nahestehen, nämlich das Strontium[4]) und viele Schwermetalle, wie Wismut und Quecksilber, nicht aber das Arsen. Auf dem Wege durch den Kot verlassen endlich viele Stoffe den Körper, die nicht durch die Darmwand ausgeschieden werden, sondern durch eines der Verdauungssekrete in das Darmrohr gelangen. Von normalen Bestandteilen des Körpers sind das die Gallenfarbstoffe, von zufällig auftretenden Körpern gehen Methylenblau[5]), Lithium[5]) und Salizylsäure[6]) in die Galle, Morphium in den Magensaft.[7])

Über die Art, wie diese Ausscheidung in den Darm zustande kommt oder vielmehr kommen kann, werde ich in Vorlesung 17 sprechen. Wir wissen so gut wie gar nichts darüber, und das erschwert die Beurteilung, wie weit bei den organischen Bestandteilen des Kotes auch etwa eine eigentliche Ausscheidung eine Rolle spielt. So sind die Purinbasen des Kotes vielleicht

[1]) F. Soetbeer, Jahrb. f. Kinderheilkunde, **54**, 1 (1901). — [2]) F. Soetbeer und H. Krieger, Deutsches Arch. f. klin. Med., **72**, 553 (1902). — [3]) L. Tobler, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **52**, 116 (1904). — [4]) S. B. Mendel und H. C. Thacher, Amer. Journ. of Physiol., **11**, 5 (1904). — [5]) L. Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chem., **40**, 182 (1903). — [6]) M. Nencki, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **36**, 400 (1895). — [7]) Alt, Berliner klin. Wochenschr., 1889, S. 560.

ein Teil von der Nukleinsäure der Darmbakterien oder der Verdauungssäfte, es ist aber auch möglich, und das wäre für den Stoffwechsel von größtem Interesse, daß sie durch die Darmwand ausgeschieden werden. Nach Schittenhelm mag alles dreies der Fall sein.

Die Frage, ob die organischen Kotbestandteile Reste der Verdauungssekrete, ob sie in der Hauptsache Darmbakterien und deren Produkte oder ob sie spezifische Exkretstoffe sind, bedarf der weiteren Untersuchung. Jedenfalls aber stammt bei der bisher behandelten Nahrung der gesamte oder doch nahezu der gesamte Kot aus dem Organismus. Die animalischen und die aus dem Pflanzenreich stammenden, aber aufgeschlossenen Nahrungsmittel werden also vollständig oder doch bis auf zu vernachlässigende Reste verdaut, bei ihnen kann man von einer größeren oder geringeren „Ausnutzbarkeit" nicht reden. Wohl aber muß man auch bei ihnen wissen, wieviel Kot bei ihrer Verdauung gebildet wird. Besteht der Kot aus Resten der Verdauungssekrete, so zeigt deren Menge gewissermaßen die Kosten der Verdauung an und in jedem Falle muß für irgend einen Nahrungsstoff, dessen Verwertung im Körper man kennen will, die Ausscheidung im Kot ebensogut berücksichtigt werden wie die im Harn. Für Fette und Kohlehydrate spielt ja die Ausgabe in Harn und Kot — abgesehen von der minimalen Menge des Ätherextraktes im Kot — keine Rolle, sie werden im Körper gänzlich zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Anders die stickstoffhaltigen Nahrungsstoffe, das Eiweiß und die Nukleinsäure. Sie werden im Körper nicht so vollständig oxydiert wie bei der Verbrennung im Kalorimeter, sondern es werden im Harn Harnstoff, Harnsäure etc., im Kot das noch unaufgelöste Gemenge ausgeschieden. Will man den Energiewert der stickstoffhaltigen Substanzen im Körper ermitteln, so muß man von ihrem Verbrennungswert den Verbrennungswert von Harn und Kot abziehen, die während der Verdauung und des Umsatzes der betreffenden Substanzen im Körper ausgestoßen sind. Und will man den Stickstoffumsatz bei einem bestimmten Nahrungsstoff untersuchen, so muß man neben der weit überwiegenden Stickstoffausscheidung im Harn doch die im Kot nicht vernachlässigen. Der Stickstoff des Kotes kommt zwar nicht aus dem betreffenden Nahrungsmittel, aber auch beim Harnstickstoff können wir ja den Identitätsnachweis mit dem gleichzeitig verzehrten nicht führen. Um die Stickstoffbilanz des Körper zu beurteilen, genügt es, daß der Stickstoff des Harnes und des Kotes in der Zeit ausgeschieden werden, in der das betreffende Eiweiß verdaut und verbrannt worden ist. Es ist also durchaus richtig, bei Stoffwechselversuchen den zu einer Nahrung gehörigen Kot von dieser Nahrung abzuziehen, um die „Verwertbarkeit"[1]) oder

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., 42, 261 (1901).

„availability“ [1]) der Nahrung zu erhalten. Außerdem gibt es nun, wie Sie gleich hören werden, eine Klasse von Nahrungsmitteln, die im Darmkanal nicht vollständig verdaut und resorbiert werden, bei denen man also wirklich von einer größeren oder geringeren Ausnutzung der Nahrung reden muß. Bei ihnen kann man in der Regel das Unausgenutzte und das vom Körper Abgesonderte nicht ohne weiteres trennen, man bestimmt einfach, genau wie bei den vollständig ausnutzbaren, die Menge des abgesonderten Kotes, trotzdem darin zwei Faktoren stecken. Bei diesen unaufgeschlossenen Nahrungsmitteln handelt es sich zum Teil um sehr bedeutende Werte, die für den Stoffwechsel entscheidend in Betracht kommen. So ist es üblich geworden, von diesen mangelhaft verdaulichen Stoffen den Ausdruck „Ausnutzung“ auch auf die vollständig resorbierbaren zu übertragen, man spricht ganz allgemein, und obwohl man sich der Unrichtigkeit des Ausdrucks bewußt ist, auch bei Fleisch, Milch, feinem Mehl etc. von einer „Ausnutzung“ dieser Stoffe im Darm. Wenn beispielsweise in einem Versuch Rubners bei Ernährung des Menschen mit Fleisch 367 *g* Substanz und 49 *g* Stickstoff im Tage aufgenommen und gleichzeitig 17·2 *g* Trockenkot mit 1·16 *g* Stickstoff entleert wurde, so sagt man, der Stickstoff des Fleisches sei zu 97·6%, die Substanz zu 95·6% ausgenutzt worden. Die Zahlen von 97·6 und 95·6% gelten dabei natürlich nur für die besondere Art der Ernährung und für die Menge des Fleisches, die gerade angewendet wurden. Ich sagte Ihnen, daß die Menge des Kotes mit der Nahrungsmenge wächst, aber durchaus nicht genau proportional. Aus den auf S. 265 gegebenen Zahlen können Sie für 500 *g* Fleisch eine Ausnutzung der Substanz von 95·4, des Stickstoffs von 98·2% berechnen, für die größere Menge von 2000 *g* Fleich nimmt die Kotmenge nicht entsprechend zu, und Sie finden eine Ausnutzung der Substanz von 97·5, des Stickstoffs von 98·8%. Besonders für den Stickstoff finden Sie eine anscheinend schlechte Ausnutzung, wenn neben dem Eiweiß noch Stärke oder Fett verdaut werden, die ja auch zur Kotbildung Anlaß geben. So wird die Substanz des Weißbrotes [3]) zu 95·6, der Stickstoff nur zu 77·5% „ausgenutzt“, obwohl die Untersuchung des Kotes ein völliges Fehlen von Nahrungsresten erkennen läßt. Bei der Milch erscheinen trotz vollkommenster Resorption beide, Substanz und Stickstoff, schlecht ausgenutzt, die Substanz zu 90·9, der Stickstoff zu 91·6%, weil der phosphorsaure Kalk die Menge des Kotes vermehrt, die Verdauung des Fettes und Milchzuckers die Stickstoffausscheidung steigen läßt. Sie sehen aus alledem, daß die absolute Größe der Ausfuhr von Stickstoff, von Salzen und von Äther-

---

[1]) W. O. Atwater, Report of Storrs (Connecticut) Agricultural Experiment Station, 1899, S. 69 ff.

extrakt durch den Kot bei jeder Nahrung berücksichtigt werden muß, daß man dagegen auf Schwankungen in der prozentuellen Ausnutzung bei diesen vollkommen verdaulichen Körpern keinen großen Wert legen darf. Sie werden gelegentlich, wenn Versuche mit einem bestimmten Nahrungsmittel oder einem Eiweißpräparat angestellt werden, die besonders gute oder schlechte Ausnutzung hervorgehoben und Unterschiede von einigen Prozenten in der Stickstoffausnutzung stark betont finden. Das ist übertrieben und zumal, wenn es sich um geringe Mengen eines Stoffes handelt, die nur Zugabe zu anderer Nahrung sein können, ist es recht gleichgültig, ob die „Ausnutzung" um einige Prozente höher oder niedriger berechnet wird. Die Eiweißpräparate wie alle bisher besprochenen Nahrungsmittel werden, das bitte ich Sie immer festzuhalten, wenn nicht grobe Verdauungsstörungen auftreten, praktisch voll ausgenutzt und bei jeder Art Nahrung, die keine unaufgeschlossenen Pflanzenreste enthält, wird ein Kot entleert, dessen Zusammensetzung höchst gleichmäßig[1]) ist und dessen absolute Menge nur unbedeutend schwankt.

Ja, selbst bei Verdauungsstörungen, bei Diarrhöen, die spontan oder durch Abführmittel auftreten, bei Stauungen im Gebiet des Darmes und den verschiedensten anderen Krankheiten ist nach den eingehenden Untersuchungen von Müller[2]) und Röhl[3]) im wesentlichen nur die Wassermenge des Stuhls vermehrt. Die Ausnutzung, d. h. die Verdauung der Nahrung, bleibt vollständig, und nur die abgeschiedene Kotmenge kann durch Beimengung von Blut, Schleim, abgestoßenen Epithelien etc. vermehrt sein. Bei einfachen Diarrhöen vermißte Röhl selbst diese Steigerung: die Trockensubstanz des Kotes war überhaupt kaum vermehrt. Die auffallende Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, die gewöhnlich Diarrhöen zur Folge haben, kann demnach nicht auf verminderter Nahrungszufuhr beruhen. Sie beweist, wenn es sich nicht etwa um Infektionen handelt, die engen Beziehungen des Darmes zum Nervensystem, die uns bei Besprechung des Gegenteils, der chronischen Obstipation, auch wieder aufstoßen werden.

Den geringen Einfluß, den selbst schwere Verdauungsstörungen auf die Ausnutzung der Nahrung haben, möchte ich besonders hervorheben. Viele Kliniker haben in letzter Zeit nach dem Vorgange von Ad. Schmidt[4]) großen Wert auf die mikroskopischen Untersuchungen der Fäzes gelegt und bei Störungen der Verdauungsorgane das Auftreten von Nahrungs-

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, 261 (1901). — [2]) Fr. Müller, Kongreß f. innere Medizin, 1887. — [3]) W. Röhl, Deutsches Archiv für klinische Medizin, **83**, 523 (1905). — [4]) Ad. Schmidt, Die Funktionsprüfung des Darmes mittelst der Pobekost. Wiesbaden 1904; Ad. Schmidt u. J. Strasburger, Fäzes des Menschen. Berlin 1901 bis 1903; R. Schütz, Berliner klin. Wochenschr., 1899, Nr. 26 u. 28; Kongreß f. innere Medizin, 1905, S. 489.

resten, Muskelfasern, Bindegewebe, Pflanzenzellen, Stärkekörnern, Fetttröpfchen und Fettsäurenadeln usw. beobachtet. Aber der mikroskopische Augenschein hat offenbar zu einer erheblichen Überschätzung der Quantität dieser Dinge geführt. Der Körper verfügt über so vorzügliche Regulationsmöglichkeiten, daß er den Ausfall eines Verdauungssekretes oder Änderungen in der Bewegung des Darms oder Magens glatt ausgleicht.

Die Kotbildung bei unaufgeschlossener Pflanzennahrung.

Durchaus anders und abweichend von dem bisher Geschilderten gestaltet sich die Kotbildung nur dann, wenn in der Nahrung unaufgeschlossene, zellulosereiche Pflanzennahrung vorkommt. Auch in den tierischen Organen, die uns und den höheren Tieren als Nahrung dienen, sind die eiweißreichen Zellen von Stützgewebe umgeben, aber dies Stützgewebe, das Kollagen, das Elastin, das Keratin, ist ebenso gut verdaulich wie die Zelleiweiße selbst. Anders bei der Pflanze; hier bestehen die Wände der Zellen und die Zwischenschichten in den Samen aus Zellulose und für diese Zellulose hat der Mensch und haben die höheren Tiere kein lösendes Ferment. Während mit Ausnahme etwa der Knochen und vielleicht ganz vereinzelter sonstiger Teile der ganze Tierkörper glattauf verdaut werden kann, sind Samen, Blätter und Stengel der Pflanzen ohne Vorbereitung nur zum kleineren Teil angreifbar. Die unlöslichen und schwer durchdringlichen Zellulosehüllen verwehren den Fermenten den Zutritt zu den verdaulichen Kohlehydraten und Eiweißkörpern. Wir werden in der folgenden Vorlesung sehen, wie der Organismus der Pflanzenfresser mittelst symbiotisch wirkender Bakterien dieser Schwierigkeit zum Teil Herr wird. Schon das Kaninchen kann durch Bakterientätigkeit nach v. Knieriem[1]) dünne, nicht verholzte Zellulose bis zu 80% verwerten, die von Heu und Wicken nach Zuntz und Ustjanzew[2]) wenigstens bis zu 43%. Und die Wiederkäuer lösen noch dickere, verholzte Zellulose auf. Dagegen wird nach v. Knieriem[1]) von Hunden, Hühnern und Gänsen Zellulose gar nicht angegriffen, im menschlichen Darmkanal wird die ganz dünne Zellulose des Salats zu 25%, die festere der Schwarzwurzel zu höchstens 4% angegriffen. Wenn der Mensch nicht durch künstliche Vorbereitungen, Mahlen, Kochen usw. die Zellulosehüllen des Getreides, der Leguminosen etc. sprengte, so würden Getreidekörner, Erbsen, Kartoffeln und Rüben seinen Darmkanal zum größten Teile unverdaut passieren, wie wir es jetzt nur etwa von Weintraubenkernen und Preißelbeeren sehen. Ich

[1]) W. v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol., **21**, 67 (1885). — [2]) N. Zuntz u. W. Ustjanzew, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1905, S. 403.

habe Ihnen den Unterschied der beiden Klassen von Nahrungsmittel schon bei der Magenverdauung zeigen können. Fleisch, Speck, geronnene Milch, Zucker verlassen den Magen fast vollständig gelöst, als Flüssigkeit, in der nur vereinzelte feste Bestandteile schwimmen. Brot aber passiert den Pylorus als Brei, von dem ein gewisser Teil wohl schon gelöst ist, bei dem aber die Hauptverdauung erst im Darm vor sich geht. Kartoffeln und gröbere Brotarten werden im Magen vermutlich noch weniger angegriffen. Der Unterschied setzt sich im Dünndarm fort, der bei Fleisch-, Fett- und Milchnahrung nur geringen schmierigen Inhalt enthält, und dessen Peristaltik dabei eine so unbedeutende ist, daß die Tiere eine völlige Ausschaltung der normalen Peristaltik[1]) vertragen können. Bei Genuß von Erbsen und Brot erscheint hingegen am Ende des Dünndarms beim Menschen ein dicklicher Brei, der noch Eiweiß, Albumosen und Peptone, Stärke und Zucker — bis 4·75% — enthält.[2, 3]) Im Dickdarm, speziell im Zökum und im Colon ascendens, findet bei dieser Kostart durch die im Chymus noch vorhandenen Fermente[4]) und unter starker Mitwirkung von Bakterien noch eine „Nachverdauung"[3]) statt, der Chymus wird durch Eindickung zum Kot, und die leicht löslichen Peptone, Zucker und organischen Säuren werden mit dem Wasser größtenteils wegresorbiert. Stärkekörner aber und die verschiedensten sonstigen pflanzlichen Bildungen, Zellen und Kutikularsubstanzen, bei grünen Gemüsen Chlorophyll, sind noch im Kot mikroskopisch erkennbar. Beim Menschen können bei Pumpernickel und anderen Brotarten, die aus grobem, wenig fein zerkleinertem Mehle gebacken werden, bis zu 13% der aufgenommenen Stärke unresorbiert den Darm passieren (s. u. S. 280). Nach glaubwürdigen Berichten wird auf manchen nordamerikanischen Farmen das Rindvieh mit nur ganz grob zerkleinertem Mais gefüttert und die Ausnutzung ist dann so schlecht, daß die Fäzes dieser Tiere nachher noch als Schweinefutter dienen.

Damit ändert sich die Beschaffenheit des Kotes. An Stelle des festen oder pechartigen Fleischkotes tritt schon beim Hunde bei Fütterung mit Brot und Hundekuchen ein massiger, lockerer Kot. Voit[5]) gibt für die prozentische Zusammensetzung des Hundekotes an:

	C	H	N	Asche
Fleischkot . . .	43·44%	6·47%	6·5%	30·03%
Brotkot	47·39%	6·59%	2·39%	7·02%

Auch beim Menschen wird der Kot bei Pflanzenkost viel reichlicher, dabei

---

[1]) Vgl. S. 129. — [2]) A. Macfadyen, M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., 28, 311 (1891). — [3]) Ad. Schmidt, Arch. f. Verdauungskrankheiten, 4, 137 (1898). — [4]) J. Grober, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, 83 (1905); J. C. Hemmeter, Pflügers Archiv, 81, 151 (1900); Heile, Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, 14, 474 (1905). — [5]) Zitiert nach Fr. Müller, Zeitschr. f. Biol., 20, 327 (1884).

lockerer und weniger zähe. Zu den vom Körper stammenden Bestandteilen treten Zellulose und bisweilen die oben geschilderten Reste; dadurch sinkt die Verbrennungswärme des Kotes von 6—6·5 auf 5·2 Kalorien pro Gramm[1]), der Stickstoffgehalt von 8—9% auf 5%.[2]) Beim Pferde und bei den Wiederkäuern kann man die unverdauten Pflanzenreste schon mit bloßem Auge sehen.

Vor allem wächst die Menge des Kotes, und sie wächst nicht nur dadurch, daß sich die unausgenutzten Nahrungsreste hinzuaddieren, auch die Menge des vom Körper Abgeschiedenen ist bei unaufgeschlossener, zellulosereicher Nahrung vermehrt. Wahrscheinlich werden die Darmsekrete in größerer Menge ergossen; wenigstens kann man bei Brotnahrung sehen, daß weniger Magensaft, aber dafür erheblich mehr Galle und Pankreassaft entleert werden als auf Fleisch.[3]) Vor allem aber passiert die zellulosehaltige Nahrung den Darmkanal schneller. Ich habe früher (Vorlesung 3, S. 32) betont, daß die Peristaltik des Dünndarms eines mechanischen Reizes bedarf, daß von allen Nahrungsmitteln nur die zellulosehaltigen einen stärkeren mechanischen Reiz setzen und daß die zellulosehaltige Nahrung daher erheblich schneller als andere im Blinddarm anlangt. Auch im Dickdarm erfolgt die Fortbewegung der zellulosehaltigen Nahrung schneller und die Resorption muß eine unvollkommene sein. Sodann ist zu berücksichtigen, daß in dem lockeren Speisebrei mit seinen undurchlässigen Zellulosehüllen die Bakterienentwicklung viel lebhafter ist. Die größere Substanzmenge der Bakterien addiert sich zu dem Kot hinzu und die durch die bakterielle Zersetzung der Kohlehydrate entstehenden organischen Säuren[4]) reizen anscheinend den Dickdarm, beschleunigen die Peristaltik und veranlassen wohl auch eine reichlichere Sekretion. Nach Rubner[5]) erscheinen gelbe Rüben schon nach 4 Stunden in den Ausleerungen, sauer schmeckendes Bauernbrot nach 14, Makkaroni, Weizenmehlklöße, Kartoffeln nach 19—26, Gebäcke aus feinem Mehl nach 19—31 Stunden.

Sehr deutlich zeigt sich die starke Vermehrung der Körpersekrete bei zullulosereicher Nahrung in Selbstversuchen von Neumann[6]) über die Ausnützung des Kakaos. Er fügte einer Nahrung, deren Verhalten im Verdauungskanal er kannte, 35 *g* Kakao im Tage hinzu und sah die Menge des Trockenkotes dadurch von 43 auf 58—66 *g* pro Tag steigen. Diese Vermehrung konnte eventuell nur daher kommen, daß der Kakao unresorbiert den Darm passierte, aber die Untersuchung der Stickstoffausscheidung

---

[1]) M. Rubner, Zeitschrift f. Biologie, **42**, 261 (1901). — [2]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **19**, 45 (1883). — [3]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907, vgl. S. 19. — [4]) M. Rubner, Zeitschrift f. Biol., **19**, 45 (1883). — [5]) M. Rubner, v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie, I, 123 (1898). — [6]) R. O. Neumann, Arch. f. Hygiene, **58** (1906).

ergab, daß die Stickstoffmenge des Kotes um fast den gesamten Kakaostickstoff, ja in einigen Versuchen um noch mehr gesteigert war, so daß sich eine Ausnutzung 0 oder sogar eine negative Bilanz ergab. Dabei zeigten andere Versuche und die Bestimmung des Harnstickstoffs, daß der Stickstoff des Kakaos resorbiert und assimiliert wird. Also muß der Kakao infolge seines Zellulosegehaltes Körperstickstoff in den Darm gezogen haben, wenn auch ein Teil des Kotstickstoffs gewiß unausgenutzter Kakaostickstoff ist.

Die Zellulose des Kotes, die Stärke und die sonstigen Pflanzenreste, die man in ihm findet, können natürlich nur aus der Nahrung stammen, von dem Stiskstoff aber kann man in der Regel nicht unterscheiden, was von ihm unresorbiert, was vom Körper abgesondert ist. Man kann nur im ganzen feststellen, daß die Menge des Stickstoffs, die Menge der Trockensubstanz und meist auch die Menge des Wassers im Kot absolut und im Verhältnis zur Nahrung mehr oder weniger vermehrt sind. Mit Rücksicht auf die zellulosehaltigen Nahrungsmittel, die wirklich zum Teil unverdaut bleiben, hat man den Ausdruck „Ausnutzung" statt des richtigeren „Kotbildung" beibehalten und sagt also, daß die Ausnutzung in bezug auf den Verbrennungswert wie in bezug auf den Stickstoff schlechter ist.

Diese schlechtere Ausnutzung gilt für die Säugetiere, auch für den fleischfressenden Hund, wenn man ihn, wie ja meist, mit pflanzlicher Nahrung füttert; bei ausschließlicher Brotfütterung steigt die Kotmenge auf 43—123 *g* und von dem Stickstoff der Nahrung werden nicht 2% wie bei Fleisch, sondern 20% mit dem Kot entleert. Ausgesprochen schlecht wird die Ausnutzung der Nahrung unter natürlichen Verhältnissen bei den Pflanzenfressern. Das kleine Kaninchen entleert 11—27 *g* Trockenkot im Tage; bei Fütterung mit Hafer und Heu scheidet es über die Hälfte, mit Weizen und Heu 30—40% des Stickstoffs in den Kot aus.[1]) Beim Pferd werden nach Tangl[2]) am Tage etwa 50 *g* Stickstoff im Kot und je nach der Nahrung 70—100 *g* im Harn ausgeschieden. Die Menge des feuchten Kotes beträgt 13—14 *kg* pro Tag. Beim Wiederkäuer übersteigt die Stickstoffmenge des Kotes die des Harnes in der Regel; ein Rind entleert 30 *kg* Kot im Tage, freilich mit 85% Wasser.[3])

Beim Menschen wird die Menge des Kotes und des in ihm enthaltenen Stickstoffs durchaus durch den Zellulosegehalt der Nahrungsmittel bestimmt. Rubner[4]) hat Menschen mehrere Tage hindurch, soweit möglich, mit einem

---

[1]) N. Zuntz u. W. Ustjanzew, Archiv f. (Anat. u.) Physiologie, 1905, S. 403. — [2]) F. Tangl, Pflügers Arch., **89**, 227, 1902. — [3]) C. Voit, Zeitschr. f. Biol., **5**, 120 (1869). — [4]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **15**, 115 (1879).

einzelnen Nahrungsmittel oder mit Kombinationen einzelner Nahrungsmittel mit anderen, in bezug auf ihre Kotbildung bekannten Stoffen ernährt und hat so die Menge Trockenkot und die Menge Stickstoff bestimmt, die auf die wichtigsten Nahrungsmittel kommt. Ich gebe Ihnen seine Resultate in 3 Tabellen, die noch durch einige Zahlen anderer Autoren vermehrt sind.

Es wurden ausgeschieden auf

100 *g* Trockensubstanz in Weißbrot	4·5 *g*	Trockenkot
100 „ „ „ Reis	4·1 „	„
100 „ „ „ Makkaroni	5·0 „	„
100 „ „ „ Fleisch	5·1—7·4[2]) „	„
100 „ „ „ Spätzeln	4·9 „	„
100 „ „ „ Eiern	5·2 „	„
100 „ „ „ Milch mit Käse	6·4 „	„
100 „ „ „ Mais	6·7 „	„
100 „ „ „ Fett	8·5 „	„
100 „ „ „ Milch	9·0 „	„
100 „ „ „ Erbsen[1])	9·1 „	„
100 „ „ „ Kartoffeln	3·7[2])—9·4 „	„
100 „ „ „ Wirsingkohl	14·9 „	„
100 „ „ „ Schwarzbrot	13—21[2]) „	„
100 „ „ „ gelben Rüben	20·7 „	„
100 „ „ „ Kakao[3])	45—60 „	„

Rubner berechnet daraus die Kotmenge, die ein Mensch in 24 Stunden ausscheiden würde, falls er sich nur von einem einzigen Nahrungsmittel in den Bedarf deckender Weise ernähren würde. Es würde organische Substanz ausgeschieden bei Ernährung mit

Fleisch	26 *g*
Eiern	26 „
Makkaroni	27 „
Weißbrot	36 „
Milch	42 „
Reis	50 „
Mais	51 „
gelben Rüben	101 „
Wirsingkohl	113 „
Kartoffeln	133 „
Brot [2])	80—121 „
Schwarzbrot	146 „

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **16**, 119 (1880). — [2]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, 261 (1901). — [3]) R. O. Neumann, Arch. f. Hygiene, **58** (1906).

Parallel mit der Gesamtmenge geht die Stickstoffausscheidung im Kot. Es kommen auf:

100 *g* N in Fleisch	2·6— 4·7 *g* [3])	N im Kot
100 „ „ „ Ei	2·6 „	„ „ „
100 „ „ „ Milch und Käse	2·9—4·9 „	„ „ „
100 „ „ „ Milch	6·5—12 „	„ „ „
100 „ „ „ Erbsen	10·5—17·5 „	„ „ „ [1])
100 „ „ „ Makkaroni mit Kleber	11·2 „	„ „ „
100 „ „ „ Makkaroni	17·1 „	„ „ „
100 „ „ „ Wirsingkohl	18·5 „	„ „ „
100 „ „ „ Mais	19·2 „	„ „ „
100 „ „ „ Spätzeln	20·5 „	„ „ „
100 „ „ „ Reis	25·1 „	„ „ „
100 „ „ „ Weißbrot	18·7—25·7 „	„ „ „
100 „ „ „ Schwarzbrot	32—43 [3]) „	„ „ „
100 „ „ „ Kartoffeln	15·4 [3])—32·2 „	„ „ „
100 „ „ „ gelben Rüben	39 „	„ „ „
100 „ „ „ Äpfel, Feigen, Apfelsinen [2])	36 „	„ „ „
100 „ „ „ Äpfeln [2])	65 „	„ „ „
100 „ „ „ Trauben [2])	103 „	„ „ „

Bei gemischter Kost, die recht wenig Zellulose, nur in feinerem Brot, enthält, fand Rubner [3]) eine durchschnittliche Ausscheidung von 131 *g* feuchtem Kot mit 34 *g* Trockensubstanz und 1·7 *g* Stickstoff. Das sind 5·5% der aufgenommenen Trockensubstanz, 10% des aufgenommenen Stickstoffs.

In anderen Versuchen fand Rubner im Tage bei fettreicher Kost 23·6 *g* Trockenkot mit 1·62 *g* N, 2·12 *g* Fett und 2·82 *g* Asche. Es gingen dabei verloren

an Trockensubstanz	4·75%
„ Stickstoff	8·71%
„ Fett	1·81%
„ Asche	10·83%

bei fettarmer Kost 39·8 *g* Trockenkot mit 1·86 *g* N, 4·09 *g* Fett und 5·81 *g* Asche. Es gingen dabei verloren

an Trockensubstanz	7·21%
„ Stickstoff	10·48%
„ Fett	8·53%
„ Asche	24·15%

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **16**, 119 (1880). — [2]) W. Caspari, Pflügers Archiv, **109**, 473 (1905). — [3]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, 261 (1901).

Neumann[1]) sah bei etwas zellulosereicher Kost (Steinmetzbrot) 210 *g* Kot mit 43 *g* Trockensubstanz und 2·7 *g* Stickstoff. Das sind 5·5% der Trockensubstanz und 17·5% des Stickstoffs.

Als er den Käse der Nahrung durch den zellulosereichen Kakao ersetzte, entleerte er 255 *g* mit 58 *g* Trockensubstanz und 3·24 *g* N. Das sind 7·5% der Trockensubstanz und 21·6% des Stickstoffs.

Eine von Chittendens[2]) Versuchspersonen entleerte bei einer gemüsereichen, im ganzen aber geringen Nahrung 36·4 *g* Trockenkot mit 2·48 *g* N. Das sind 25·4% des Stickstoffs.

Sie sehen, daß auch beim Menschen die Menge des Kotes und die Verteilung der Stickstoffausscheidung auf Harn und Kot durch den Zellulosegehalt der Kost bestimmt wird. Auf die einzelnen Zahlen möchte ich kein Gewicht legen. Es ist ja bei den Kulturvölkern nicht üblich, nur ein Nahrungsmittel am Tage zu genießen und die Kombination der verschiedenen Nahrungsmittel untereinander führt, wie Rubner gesehen hat und wie es z. B. in der zitierten Arbeit Neumanns über die Kakao-Ausnutzung deutlich zutage tritt, zu kleinen Abweichungen von den gegebenen Zahlen. Ebensowenig wie bei den animalischen Nahrungsmitteln läßt sich die Kotbildung durch die Vegetabilien einzeln berechnen. Bestimmungen der prozentischen Ausnutzung gar für ein Nahrungsmittel, das nur in geringer Menge anderen hinzugefügt wird, haben nicht viel Wert. Aber unendlich wichtig ist das Prinzip, daß alle unsere Nahrungsmittel in zwei recht scharf voneinander getrennte Klassen zerfallen. Auf der einen Seite stehen die zuerst besprochenen, alle aus dem Tierreich stammenden Speisen, aber auch viele pflanzlichen Ursprungs, Zucker, feine Gebäcke, Weißbrot, Reis, Kartoffelbrei etc., auf der anderen die unzerkleinerten Gemüse, die groben Brotsorten, Pumpernickel, Grahambrot, Bauernbrot etc., das Obst. Genießen wir die Nahrungsstoffe der ersten Sorte, so ähnelt unser Kot durch seine Beschaffenheit und seine geringe Menge dem des Fleischfressers, durch die Hinzufügung von Obst und Gemüse nähern wir uns den Verhältnissen des Pflanzenfressers. Bei einer Reihe der wichtigsten Nahrungsmittel aber kommt es nur auf die Zubereitung an, wohin sie gehören. Wir genießen ja unsere Nahrung überhaupt fast niemals roh; Mahlen, Zerkleinern, Kochen sprengt die Zellulosehüllen der Pflanzenkost. Selbst bei rein vegetarischer Ernährung wird der Kot des Menschen niemals dem des Pferdes oder Rindes gleichen. Aber der Grad der Zube-

[1]) R. O. Neumann, Arch. f. Hygiene, 58 (1906). — [2]) R. H. Chittenden, Physiological Economy in Nutrition, S. 231, New-York 1905.

reitung wechselt. Kartoffelbrei[1]) und Erbsenpüree, die fein zerrieben und durch ein Sieb gepreßt sind, werden fast vollkommen verdaut, Bratkartoffeln[2]), ganze Erbsen[3]) werden besonders schlecht ausgenutzt, das isolierte Eiweiß des Hafers wird so vollständig wie Fleisch, das in der Hafergrütze nur zu 74—86% ausgenutzt, und kurz gekochte Hafergrütze ließ mehr Kot entstehen als solche, die durch längeres Kochen vollständig aufgeschlossen war.[4])

Am schlagendsten ist der Unterschied beim Brot. Rubner[5]) hat es zuerst gesehen und Atwater und seine Mitarbeiter in Amerika[6]) haben es an einem ausgedehnten Material bestätigt, daß die Ausnutzung des Brotes von der Art der Herstellung des Mehles abhängt. Wird nur das Innere des Weizen- oder Roggenkornes verarbeitet, die Hüllen oder die Kleie verworfen und das Mehl sehr fein gesiebt, so erhält man ein Gebäck, dessen Eiweiß und dessen Kohlehydrate so vollständig verdaut werden wie die Eiweißkörper des Fleisches oder das Eiweiß und der Zucker der Milch. Vermahlt man dagegen das ganze Korn mit der Kleie zu gröblichem Mehl, so verhindern die nur teilweise zerstörten Zellulosehüllen die Verdauung der Körner und Weizen- und Roggenbrot werden ganz schlecht ausgenutzt. Dazwischen gibt es alle Zwischenstufen. Die Verdaulichkeit einer Brotsorte kann man ihr, wie Rubner, Woods und Merrill und Snyder beobachtet haben, mikroskopisch ansehen, durch die chemische Untersuchung dagegen kaum feststellen; denn nicht auf die Menge der Zellulose kommt es an — die ist immer sehr gering —, sondern auf ihre Verteilung.

Die verschiedene Ausnutzung der einzelnen Brotsorten ergibt sich aus folgenden zwei Tabellen von Rubner:

Art des Brotes	Kot feucht	Trockensubstanz	Nicht ausgenutzt	N	Nicht ausgenutzt	Asche
	Gramm		Prozent	Gramm	Prozent	Gramm
Brot aus feinstem Mehl . . .	132·7	24·8	4·03	2·17	20·07	2·39
Brot aus mittelfeinem Mehl .	252·8	40·8	6·66	3·24	24·56	3·9
Kleiebrot	317·8	75·79	12·23	3·80	30·47	8·34

[1]) M. Rubner, v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie, S. 117. Leipzig 1898. — [2]) J. Möller und W. Prausnitz, Zeitschr. f. Biol., **35**, 291 (1897). — [3]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **16**, 119 (1880). — [4]) E. W. Rockwood, Amer. Journ. of Physiology, **11**, 355 (1904). — [5]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **19**, 45 (1883). Auch v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie, I, S. 116, Leipzig 1898. — [6]) U. S. Department of Agriculture, Office of Experiment Stations, Bull. Nr. 85 (C. D. Woods und L. Merrill), Nr. 101, Nr. 126 (H. Snyder), Nr. 143 (Woods und Merrill).

Es blieben unausgenutzt:

	Trocken-substanz	Stickstoff	Lösliche Kohlehydrate
	Prozent		
Brot aus feinstem Mehl	4·0	20·7	1·1
Weißbrot	4·4	22·2	1·1
Semmel	5·6	19·9	2·89
Mittelsorte	6·66	24·56	2·57
Riemischbrot	10·10	22·2	6·82
Brot aus ganzem Korn	12·23	30·47	7·37
Bauernbrot	15	32·0	10·9
Pumpernickel	19·3	43·0	13·79

Instruktiv ist auch folgende Tabelle von Snyder[1]):

	Kot trocken	Stickstoff im Kot	Stickstoff nicht ausgenutzt	Energie nicht ausgenutzt
	Gramm		Prozent	
Milch plus Weißbrot	31	1·18	7·2	5·8
„ „ Ganzkornbrot	71	2·18	14·3	12
„ „ Grahambrot	97	2·91	20·6	17·4

Sie sehen, daß für die Frage nach dem Nährwert des Brotes diese verschiedene Ausnutzung viel wichtiger ist als die prozentische Zusammensetzung der Brotarten oder der Unterschied zwischen Weizen- und Roggenbrot. Prozentisch enthält Pumpernickel am meisten Eiweiß, infolge der schlechten Ausnutzung kommt dem Körper ein Dritteil weniger zugute als bei Weißbrot.

Meine Herren! Nach dem bisher Gehörten müßten Sie annehmen, daß es für den Menschen das Zweckmäßigste sei, eine möglichst vollkommen ausnutzbare Nahrung zusammenzustellen und von den zellulosehaltigen Stoffen abzusehen oder sie so zuzubereiten, daß sie gut ausnutzbar werden. In der Tat hat mit der zunehmenden Zivilisation, mit der Industrialisierung der Länder, mit dem Wachsen der städtischen Bevölkerung

---

[1]) H. Snyder, Bull. Nr. 126.

in allen Kulturländern eine Verschiebung in dieser Richtung stattgefunden. Der Genuß von Fleisch, von Eiern, von Butter und anderen Milchprodukten hat in Deutschland wie in anderen Ländern enorm zugenommen; der amerikanische Arbeiter deckt heute über die Hälfte seiner Kalorien, drei Viertel des Eiweißes mit animalischer Nahrung. Dann ist der Zuckerkonsum stark gestiegen und Brot und Kartoffeln treten in ihrer Bedeutung immer mehr zurück. Endlich ist das Brot feiner geworden: Bauernbrot und Pumpernickel, vor einigen Jahrzehnten noch die Hauptnahrungsmittel des ärmeren Teiles der Bevölkerung, sind auf bestimmte Gegenden beschränkt, und die großen modernen Mühlen stellen ein viel feineres Mehl her als ehemals die kleinen Wind- und Wassermühlen. Wir werden später sehen, daß diese Entwicklung keine zufällige ist, sondern eine physiologisch notwendige, durch die veränderte Arbeit bedingte[1]); hier wollen wir nur feststellen, daß die Nahrung des Europäers und Amerikaners im Laufe der Zeit, und zwar einer verhältnismäßig kurzen Zeit immer zelluloseärmer, immer besser ausnutzbar geworden ist. Ist diese Veränderung, die dem menschlichen Körper Arbeit erspart, nun ausschließlich eine erfreuliche, oder hat sie auch ihre Gefahren?

Da muß ich wieder an die Bedeutung der Zellulose für die Darmbewegung anknüpfen. Die Zellulose ruft den Peristaltikreflex hervor und ohne Zellulose ist der Forttransport des Chymus durch den Darm ein langsamer. Nun ist die Entwicklung des Darmkanals bei den verschiedenen Tierarten eine sehr verschiedene, bei dem Fleischfresser mit seinem kurzen, muskelstarken Darm ist der Peristaltikreflex überhaupt gering entwickelt; man kann einen Hund beliebig lang mit voll ausnutzbarer Nahrung, mit Fleisch, Speck, Zucker füttern; dann entleert er alle 3—4 Tage eine kleine Menge Fleischkot und fühlt sich äußerst wohl dabei. Ganz anders der Pflanzenfresser mit seinem langen und dünnen Darm und dem gewaltigen, für die Aufnahme großer, schlecht ausnutzbarer Nahrungsmassen eingerichteten Blinddarm. v. Knieriem[2]) hat den Versuch gemacht, Kaninchen zellulosefrei zu ernähren; die Tiere gingen immer in einiger Zeit zugrunde und die Sektion ergab eigentümliche Verschlingungen des Darmes, ein Hereinschieben oberer Darmabschnitte in untere, wie man sie bei Lähmungen der Darmmuskulatur beobachtet, und daran anschließenden tödlichen Darmverschluß; die Zellulose konnte durch Hornspäne, die ebenfalls unverdaulich sind, ersetzt werden. Der Mensch steht hierin, wie in der ganzen Entwicklung seines Verdauungssystems, zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser in der Mitte, wenn auch dem Hunde am nächsten. Er bekommt

---

[1]) Vorlesung 22. — [2]) W. v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol., **21**, 67 (1885).

keine derartigen Störungen wie die Pflanzenfresser, er kann von ganz zellulosefreier, völlig ausnutzbarer Nahrung leben. Aber ganz adäquat ist diese Kost ihm nicht, es treten vielmehr bei den meisten Menschen alle möglichen Störungen auf, wenn sie nicht täglich eine gewisse Menge Stuhl entleeren, Kopfschmerzen, Unbehagen, nervöse und hypochondrische Symptome. Auf welche Weise die Obstipation zu Störungen des allgemeinen Wohlbefindens führt, das wissen wir nicht. Da wir den Einfluß des Großhirns auf die Darmbewegungen kennen [1]), und da wir bei verschiedenen Neurosen und Psychosen psychogene Verdauungsstörnngen beobachten [2]), liegt es nahe, auch einen Zusammenhang in umgekehrter Richtung anzunehmen; noch häufiger hat man an Vergiftungen durch resorbierte Bakterienstoffwechselprodukte gedacht. Es muß ja bei der Abwesenheit von Kohlehydraten im Dickdarm die Eiweißfäulnis überwiegen [3]), und bei der vollständigeren Aufsaugung bei langem Verweilen des Kotes im Darm könnten sehr wohl schädliche Stoffe mit resorbiert werden.

Es gibt offenbar eine Anzahl von Menschen, die bei einer sehr zellulosearmen Nahrung genügend Stuhl entleeren können und bei denen die beschwerlichen Folgezustände der Obstipation nicht auftreten. Aber sehr viele andere können Zellulosearmut der Kost absolut nicht vertragen, und hier liegt die verborgene physiologische Wurzel mancher geistigen Ideen. Seit dem 18. Jahrhundert, seit Rousseau, hat man der zivilisierten, der städtischen Bevölkerung immer „Rückkehr zur Natur“ gepredigt und unter anderen Vorzügen des Landlebens erschien auch die Nahrung des Bauern erstrebenswert:

„Begib dich gleich hinaus aufs Feld,
Fang an zu hacken und zu graben;
Erhalte dich und deinen Sinn
In einem ganz beschränkten Kreise,
Ernähre dich mit ungemischter Speise;
Leb' mit dem Vieh als Vieh und acht' es nicht als Raub,
Den Acker, den du erntest, selbst zu düngen;
Das ist das beste Mittel, glaub',
Auf achtzig Jahr dich zu verjüngen.“

Aus dieser Wurzel entstand der Vegetarismus. Natürlich ist seinen Vertretern dieser physiologische Zusammenhang, dessen Erkenntnis erst die Untersuchungen Rubners und v. Knieriems ermöglicht haben, unklar

---

[1]) Vgl. S. 26. — [2]) K. Wilmanns, Volkmanns Klinische Vorträge, Nr. 434; Innere Medizin, Nr. 132. — [3]) Vgl. Vorlesung 16.

geblieben; sie kämpfen mit ethischen Gründen oder wenden sich aus bekannter Stimmung heraus gegen die gesamte moderne Lebensweise. Sie glauben an einen allgemeinen Gegensatz zwischen tierischer und pflanzlicher Nahrung, der überhaupt nicht existiert.[1]) Aber Anklang haben sie nur dadurch gefunden, daß sehr viele Menschen mit geringer Muskelarbeit und dadurch bedingter[1]) eiweißreicher und zellulosearmer Nahrung unter den Folgen des Zellulosemangels leiden, während die ländliche Bevölkerung mit ihrer zellulosereichen Nahrung nichts von diesen Schäden spürt. Wir werden später davon zu reden haben, daß das Heilmittel des Vegetarianismus falsch ist, wenigstens wenn einfach das Fleisch weggelassen und sein Eiweiß durch Pflanzeneiweiß ersetzt wird. Man kann dadurch wohl die Kost zellulosereicher machen, aber man ist immer in Gefahr, dem Körper auch übermäßige Nahrungsmengen zuzuführen. Das eigentliche Heilmittel kann nur in vermehrtem Nahrungsbedarf des Körpers, d. h. in vermehrter Muskelarbeit bestehen. Aber daneben kann es natürlich zweckmäßig sein, Nahrungsmittel, die wenig Nährwert besitzen, aber zellulosereich sind, der übrigen Kost hinzuzufügen, Obst, Salat, grüne Gemüse. So sehen wir in der brot- und kartoffelarmen Kost des Amerikaners Obst und Früchte eine viel größere Rolle spielen als bei uns, und die grob gemahlenen, schlecht ausnutzbaren Bauernbrote, die als Volksnahrungsmittel zurücktreten, halten als diätetische Kurmittel in die Kost des Wohlhabenden ihren Einzug.

Ich möchte übrigens, nachdem uns die Betrachtung der Zellulose interessante Zusammenhänge aufgedeckt hat, doch noch betonen, daß der Zellulosegehalt der Nahrung zwar ein äußerst wichtiger und noch dazu der einzige bisher bekannte Fehler in der Beeinflussung der Kotbildung und Kotentleerung ist, aber daß daneben noch anderes von Bedeutung sein muß. Wir sehen, wie bei anscheinend gleicher Ernährung der eine Mensch dauernd mit Obstipation zu kämpfen hat und der andere niemals von diesen Beschwerden belästigt wird. Und diese individuellen Unterschiede sind um so merkwürdiger, als sich in der Ausnutzung der Nahrung alle gesunden Menschen gleich verhalten. Man hätte erwarten können, daß ein an gut ausnutzbare Kost Gewöhnter eine zellulosereiche, aus Gemüsen, grobem Brot, Früchten bestehende Kost schlechter verwerten würde als einer, der seit Jahren vegetarisch lebt. Voit[2]), Rubner[3]) und alle übrigen Untersucher haben aber das Gegenteil gefunden; die prozentische Ausnutzung der Nahrung, die Menge und Zusammensetzung des entleerten Kotes war bei gleicher Nahrung bei allen untersuchten Menschen, Fleisch-

---

[1]) Vgl. Vorlesung 22. — [2]) C. Voit, Zeitschrift f. Biologie, 25, 232 (1889). — [3]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., 42, 261 (1901).

essern und Vegetarianern, Wohlhabenden und Arbeitern, halbwüchsigen Knaben und Erwachsenen, Europäern und Japanern genau die gleiche. Nicht einmal zwischen Mensch und Hund konnte Rubner in der Kotbildung und Ausnutzung einen merklichen Unterschied sehen. Auch Ruhe oder stärkste Bewegung erwiesen sich als einflußlos auf die Ausnutzung der Nahrung.[1]) Sie sehen wieder einmal die bewunderungswürdige Regulationsfähigkeit der Verdauungsorgane. Hier ist es wesentlich die Länge des Darmkanales und das gründliche Durchgeknetetwerden des Speisebreis durch die Darmbewegungen, die es jedem Organismus ermöglichen, alles aus der Nahrung herauszuholen.

---

[1]) W. O. Atwater, Ergebnisse der Physiologie, III, Biochemie, S. 497 (1904); W. O. Atwater und H. C. Sherman, U. S. Departm. of Agriculture, Office of Experiment Stations, Bull. 98 (1901).

16. Vorlesung.

Die Bakterien des Verdauungskanales.

Meine Herren! Ich habe in der vorigen Vorlesung mehrere Male von den Bakterien im Dickdarm und ihrer Bedeutung für die Kotbildung und die Verwertung der Zellulose gesprochen. Während die Gewebe und Flüssigkeiten des Körpers in der Norm von Bakterien frei sind, finden sie sich in allen Teilen des Verdauungskanales vom Munde bis zum After, wenn auch in verschiedener Menge. Sehen kann man sie mit dem Mikroskop m Dickdarm massenhaft, in der Mundhöhle und im Magen reichlich, im Dünndarm vereinzelt. Versucht man sie dagegen zu züchten, so ergibt sich das auffallende Resultat, daß von allen den sichtbaren Bakterien nur ein sehr kleiner Teil auf den künstlichen Nährböden wächst. Das Mißverhältnis ist schon in der Mundhöhle sehr auffallend [1]), und aus dem Dünndarminhalt lassen sich nach den übereinstimmenden Angaben aller Autoren [2]) in der Regel überhaupt keine oder nur mittelst Anreicherung ganz vereinzelte Bakterien züchten. Dabei beweisen die Gefahr der Peritonitis bei jeder Verletzung des Darmes und die Überschwemmung des Körpers mit Fäulnisprodukten bei Verschluß des Darmes [3]), daß auch der Dünndarm lebendige und wachstumsfähige Bakterien enthält. Auch ergibt es sich aus den Versuchen von Hermann [4]), der Dünndarmschlingen aus der Kontinuität loslöste und zu einem Ring vereinigt in die Bauchhöhle versenkte. Nach einiger Zeit fand er sie prall mit einer kotähnlichen, hauptsächlich

---

[1]) M. Schottelius, Archiv f. Hygiene, **42**, 48 (1902). — [2]) R. Schütz, Arch. f. Verdauungskrankh., **7**, 43 (1901); Berliner klin. Wochenschr., 1900, Nr. 25; J. H. F. Kohlbrugge, Zentralbl. f. Bakteriologie, I. Abt., **29**, 571; **30**, 10 u. 70 (1901); A. Klein, Arch. f. Verdauungskrankh., **9**, 50, (1902); F. Ballner, Zeitschr. f. Biol., **45**, 380 (1904); O. Rolly u. G. Liebermeister, Deutsches Arch. f. klin. Med., **83**, 413 (1905). — [3]) E. Salkowski, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **19**, 138 und 1598; **10**, 842 (1877); A. Ellinger u. W. Prutz, Zeitschr. f. physiol. Chem., **38**, 399 (1903). — [4]) L. Hermann, Pflügers Arch., **46**, 93 (1890); **48**, 74 (1891); **53**, 52 (1893).

aus Bakterien [1]) bestehenden Masse gefüllt. Aus dem Dickdarminhalt lassen sich reichlich Bakterien züchten, aber auch hier nicht entfernt so viel, wie man sehen kann. [2]) Woher kommt dieser auffallende Unterschied?

Zur Erklärung des schlechten Wachstums der Darmbewohner hat man daran gedacht, daß es sich zum Teil um obligate Anaerobier handelte; Bienstock [3]) glaubt in der Tat, mit den aeroben Bakterien einen obligaten Anaeroben vergesellschaftet gefunden zu haben, den Bac. putrificus, dessen Wachstum durch diese Symbiose ermöglicht werden soll. Aber wesentlich günstiger ist das Wachstum unter anaeroben Bedingungen auch nicht, und im Mun dund Magen ist Sauerstoff vorhanden. Eine Zeitlang hat man ferner der Salzsäure des Magens eine große Bedeutung für die Unterdrückung der Bakterienentwicklung im Darm zugeschrieben; Bunge [4]) hielt seine antiseptische Wirkung für die Haupteigenschaft des Magensaftes, und seit Baumann [5]) den Zusammenhang der Ätherschwefelsäuren des Harnes mit der Darmfäulnis entdeckt hatte, wurde eine große Menge von Arbeit darauf verwandt, Beziehungen zwischen der Magensalzsäure und den gepaarten Schwefelsäuren des Harnes nachzuweisen. [6]) Wie Schütz [7]) gezeigt hat, können alle diese Untersuchungen einer Kritik nicht standhalten. Nach dem, was wir heute von der Magenverdauung wissen, passieren Flüssigkeiten den Magen in kürzester Zeit und feste Speisen liegen fast während der ganzen Zeit ihres Verweilens im Innern des Fundus, ohne mit der Salzsäure länger in Berührung zu kommen. Wenn man im Mageninhalt für gewöhnlich wenig Bakterien findet, so liegt das an der Bakterienarmut unserer Nahrung. Verweilt rohe Milch [8]) längere Zeit im Magen, so findet man massenhafte Bakterien in ihr und bei stärkerer Stauung kann es im Magen zu reichlicher Gärung, seltener zu Fäulnis kommen. [9]) Im Mageninhalt wirkt die Salzsäure gewiß etwas entwicklungshemmend auf verschluckte Keime, auf die Entwicklung der Bakterienflora im Darme ist sie, das hat Schütz mit Bestimmtheit gezeigt, ohne jeden Einfluß. Sodann haben Conrady und Kurpjuweit [10]) Hemmungsstoffe beschrieben, die in Kulturen von Darmbakterien auftreten und deren weiteres Wachstum verhindern

---

[1]) K. Klecki, Zentralbl. f. Physiol., **7**, 736 (1893). — [2]) J. Strasburger, Zeitschr. f. klin. Med., **46**, 413 (1902); F. Ballner, Zeitschr. f. Biol., **45**, 380 (1904); M. Schottelius, Arch. f. Hygiene, **42**, 48 (1902). — [3]) Bienstock, Arch. f. Hygiene, **36**, 335 (1899); **39**, 290 (1901). — [4]) G. v. Bunge, Lehrb. d. physiol. Chemie, S. 164. — [5]) E. Baumann und E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **1**, 244 (1877). — [6]) D. v. Tabora, Deutsches Arch. f. klin. Med., **87**, 254 (1906). — [7]) R. Schütz, Berliner klin. Wochenschr., 1900, Nr. 25; Arch. f. Verdauungskrankh., **7**, 43 (1901). — [8]) L. Tobler, Naturforscherversammlung, 1906 u. 1907. — [9]) H. Strauß, Zeitschr. f. klin. Med., **26**, 514 (1894); **28**, 567 (1895); Berliner klin. Wochenschr., 1896, S. 385; E. Wissel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **21**, 234 (1895); F. Langguth, Arch. f. Verdauungskrankh., **1**, 355 (1896). — [10]) Conrady u. Kurpjuweit, Münchener med. Wochenschr., 1905, 1761, 2164, 2228.

sollen. Indessen ist gerade der Dünndarm bakterienarm, die Produktion der Hemmungsstoffe könnte daher nur im Dickdarm erfolgen und kann also die Bakterienarmut im Dünndarm nicht erklären. Auch sind die Angaben nicht unbestritten geblieben. Den wichtigsten Versuch zur Aufklärung des eigenartigen Verhaltens der Darmbakterien verdanken wir Schütz.[1]) Er führte einen fremden, leicht kenntlichen Bazillus, den Vibrio Metschnikoff, in großen Massen in den Hundedünndarm ein und sah, wie die Bakterien in kürzester Frist abgetötet oder doch so verändert wurden, daß sie sich nicht mehr auf künstlichen Nährböden züchten ließen. An der Wirkung des Magensaftes konnte das nicht liegen, denn Schütz sah keinen Unterschied, ob er die Bakterien verfütterte, oder ob er sie durch eine Duodenalfistel mit Umgehung des Magens direkt in den Darm brachte.

Rolly und Liebermeister[2]) bestätigten seine Versuche, stellten aber fest, daß Pankreassaft, Galle, Darmsaft und die Kombination dieser Sekrete außerhalb des Darmes das Resultat nicht hatten; auch normaler Darminhalt tötet nach v. Mieczkowski[3]) und Ballner[4]) Bakterien nicht ab. Es muß sich also um irgend eine, uns freilich noch ganz unverständliche Wirkung der Epithelzellen handeln, die „wilde", mit der Nahrung eingeführte Bakterien nicht wachsen läßt und das Bakterienwachstum im Darme überhaupt reguliert. Schütz hält es für sehr wohl möglich, daß bei dieser Regulation den autochthonen Darmbakterien eine wichtige Rolle zufällt, die dann eine Schutzwaffe des Körpers im Kampf gegen fremde Eindringlinge wären. Wenn er in die normalen Verhältnisse eingriff und mit Kalomel „den Darm zu desinfizieren" suchte, begannen — das Gegenteil des gewollten Erfolges — die fremden, für das Tier pathogenen Vibrionen zu wuchern und wurden nicht vernichtet. — Daß die Schutzvorrichtungen des Darmes auch einmal versagen können, beweist eine Beobachtung von Schütz[5]), der bei einer Patientin als Ursache eines schweren chronischen Leidens eine von Geburt an bestehende ganz massenhafte Bakterienentwicklung im Darmkanal sah. — Es sei daran erinnert, daß nach den Beobachtungen von Döderlein und Menge[6]) in der Scheide der Frau ganz ähnliches gilt. Auch hier werden fremde Bakterien in kürzester Zeit vernichtet, und Döderlein und Menge schreiben diesen Erfolg dem gemeinsamen Wirken des Scheidenepithels und der regelmäßigen, saprophytischen Scheidenbewohner zu. Auch in der Nase und ihren Nebenhöhlen und auf der äußeren Haut scheinen ähnliche Dinge vorzuliegen.

---

[1]) R. Schütz, Berliner klin. Wochenschr., 1900, Nr. 25; Arch. f. Verdauungskrankheiten, **7**, 43 (1901). — [2]) O. Rolly u. G. Liebermeister, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **83**, 413 (1905). — [3]) L. v. Mieczkowski, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, **9**, 405 (1902). — [4]) F. Ballner, Zeitschr. f. Biol., **45**, 380 (1904). — [5]) R. Schütz, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **80**, 580 (1904). — [6]) C. Menge u. B. Krönig, Bakteriologie des weiblichen Genitalkanales, T. 1, S. 62 ff., Leipzig 1897.

Die schwierige Züchtbarkeit der Darm- und Kotbakterien ist die Ursache, daß ihre Bestimmung und Klassifizierung noch sehr im Argen liegt. Als der Hauptbewohner des untersten Ileums, des Zökums und Kolons gilt bei Menschen, Säugetieren und Vögeln[1]) das Bacterium coli in seinen verschiedenen Varietäten. Daneben sind von verschiedenen Beobachtern noch eine Reihe anderer Darmbewohner beschrieben worden. Die Bakterienflora des Dickdarmes ist jedenfalls eine sehr konstante, durch die Nahrung wenig beeinflußbare, während im Magen anscheinend die wechselnden, mit der Nahrung eingeführten Bakterien, Hefen, Schimmelpilze eine größere Rolle spielen.

Die Bakterien[2]) des Darmes wirken auf alle Nahrungsstoffe; im wesentlichen treten aber nur zwei Prozesse miteinander in Konkurrenz, die Gärung der Kohlehydrate und die Fäulnis der Eiweißkörper. Auf die Kohlehydrate wirken die Bakterien zunächst wie die Verdauungsfermente, sie zerlegen die Polysaccharide in die einfachen Zucker. Aus diesen entstehen dann Milchsäure[3]), Buttersäure[3]), Essigsäure[3]), Kohlensäure, bisweilen auch Alkohohl, Wasserstoff und Methan; besonders bei der Zellulosegärung im Pansen der Wiederkäuer und im Blinddarm aller Pflanzenfresser beobachteten Tappeiner[4]) und Zuntz[5]) die beiden Gase.

Native Eiweißkörper werden, wie Pfaundler[6]) fand, von den Darmbakterien nicht angegriffen, wohl aber deren erste Spaltungsprodukte, die Albumosen und Peptone[6, 7]), eine interessante Anpassung an die Lebensbedingungen. Aus den Peptonen entstehen bei der Fäulnis wie bei der Verdauung die Aminosäuren, und diese, die den besten Nährboden für die Bakterien darstellen, werden weiter abgebaut.[8]) Aus den Aminosäuren wird Ammoniak abgespalten, und es bilden sich so die entsprechenden einfachen Säuren der Fettreihe von der Ameisensäure bis zur Kapronsäure, daneben die betreffenden Oxysäuren, also zum Teil die gleichen Produkte wie bei der Kohlehydratzersetzung. Charakteristischer sind die Fäulnisprodukte, die aus den aromatischen Gruppen des Eiweißes entstehen, Indol, Skatol und Phenol. Diese Körper sind giftig und werden vom Organismus dadurch entgiftet, daß sie sich mit Schwefelsäure zu gepaarten oder Äther-

---

[1]) M. Schottelius, Arch. f. Hygiene, **42**, 48 (1902). — [2]) Die folgenden Seiten sind in der Hauptsache aus meiner Bearbeitung der Verdauungsphysiologie in Nagels Handbuch der Physiologie, Bd. II, S. 661—663. — [3]) A. Macfadyen, M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., **28**, 311 (1891). — [4]) H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., **19**, 228 (1883); **20**, 52 (1884). — [5]) N. Zuntz, Pflügers Archiv, **49**, 477 (1891). — [6]) M. Pfaundler, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., **31**, 113 (1902). — [7]) L. Laufer, Malys Jahrb., **32**, 477 (1902). — [8]) Vgl. Vorlesung 12. u. O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, Braunschweig 1904.

schwefelsäuren vereinigen, und als solche mit dem Harn ausgeschieden werden. Ein Teil scheint sich indessen auch mit Glykuronsäure zu vereinigen. Das Harnindikan, das indoxylschwefelsaure Natron, ist daher bei gesteigerter Eiweißfäulnis im Darm deutlich vermehrt.[1])

Von großer Bedeutung ist es nun, daß zwischen der Kohlehydratgärung und der Eiweißfäulnis ein gewisser Antagonismus besteht. Die Hemmung der Eiweißfäulnis durch gleichzeitige Vergärung von Zucker ist seit Voit und Hoppe-Seyler bekannt[2]), aber man hat sie häufig darauf zurückgeführt, daß die aus dem Zucker entstehenden Säuren die Eiweißfäulnis hemmten. Nach den Beobachtungen von Rubner[3]) und von Iwanoff[4]) an der Hefe besteht hier indessen ein besonderer Zusammenhang, indem ganz unabhängig von der Reaktion, von etwa entstehenden Säuren, die bloße Zersetzung des Zuckers eine gleichzeitige Eiweißzersetzung aufhebt, und Iwanoff hat die höchst interessante Entdeckung gemacht, daß bei der Zuckervergärung ein flüchtiger Körper entsteht, der die Auflösung von Eiweißkörpern durch Fermente unmöglich macht und damit natürlich auch den Angriff der Bakterien auf Eiweiß verhindert. Auch im Darme des Menschen und der Pflanzenfresser verfault Eiweiß, wie dies Tappeiner[5]) für Pferd und Rind direkt beobachtet hat, und wie es allein schon der Geruch der Fäzes und das Auftreten von Phenol und Indikan im Harn beweist. Aber die Fäulnis ist lange nicht so intensiv wie im Darm des reinen Fleischfressers — Raubtierhaus! —, die Säuren und Gase aus der Zersetzung der Kohlehydrate überwiegen bei weitem; im menschlichen Dünndarmchymus findet man bei gemischter, d. h. stärkereicher Kost, fast nur deren Produkte.[6]) — Auch hier ist noch sehr vieles unaufgeklärt, wir wissen nicht, weshalb bei einem und demselben Menschen Gärung und Fäulnis plötzlich schwanken; praktisch erprobt ist die nützliche Wirkung von Zucker und von Milch bei gesteigerter Darmfäulnis.

Auf die anderen Nahrungsstoffe wirken die Bakterien kaum direkt, aber der bei der Gärung und Fäulnis entstehende Wasserstoff reduziert das Cholesterin zu Koprosterin[7]), das Bilirubin zu Urobilin, das daher erst im

---

[1]) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **38**, 178; **39**, 44 (1903); **41**, 20 (1904). — [2]) H. Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem., **16**, 460 (1892); K. Schmitz, ibid., **19**, 378 (1894); S. Simnitzki, ibid., **39**, 99 (1903); F. Blumenthal, Zeitschr. f. klin. Mediz., **28**, H. 3 u. 4; Virchows Archiv, **146**, 65 (1896); W. Backmann, Zeitschr. f. klin. Medizin, **44**, 458 (1902). — [3]) M. Rubner, Archiv f. Hygiene, **49**, 404 (1904). — [4]) L. Iwanoff, Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, 464 (1904). — [5]) H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., **20**, 214 (1884). — [6]) A. Macfadyen, M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., **28**, 311 (1891); A. Schmidt, Arch. f. Verdauungskrankh., **4**, 137 (1898). — [7]) S. v. Bondzyński, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **29**, 476 (1896); Zeitschr. f. physiol. Chem., **22**, 396 (1896); P. Müller, ibid., **29**, 129 (1900). Vgl. aber A. Windaus, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **36**, 3752 (1903).

Dickdarm, nicht im Dünndarm zu finden ist[1]); der Schwefelwasserstoff der Fäulnis bildet Schwefeleisen usw. Verfütterte Harnsäure scheint im Darm zerstört zu werden.[2])

Am interessantesten ist es nun zu wissen, welche Bedeutung die Darmbakterien für den Gesamtorganismus haben, und da sind drei Fragen zu beantworten: Hat das Vorhandensein der Darmbakterien irgend eine schädliche Wirkung auf den Körper? Entziehen die Darmbakterien dem Körper nutzbare Nahrung? Sind die Darmbakterien nützliche, ja vielleicht unentbehrliche Parasiten, so daß man von einer Symbiose zwischen dem höheren Tier und seinen Darmbakterien reden muß?

Auf die erste Frage können wir keine Antwort geben, da sicheres über etwaige schädliche Wirkungen der Bakterien nicht bekannt ist und alle Angaben über chronische Intoxikationen durch die Verdauungsbakterien reine Vermutungen sind. Die bekannten Produkte der Bakterien sind entweder harmlos oder werden wie das Phenol prompt entgiftet, und ob die Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens bei Verstopfung oder Durchfällen mit den Darmbakterien und ihren Toxinen zu tun haben, ist ganz unbekannt. In den Körper können die Darmbakterien im allgemeinen nicht eindringen, da die Schleimhaut des Intestinaltraktus „keimdicht" ist.[3]) Nur in den Mesenterialdrüsen fand Ficker[3]) bei Hunden gelegentlich, bei Kaninchen häufiger einzelne Bakterien. Die Schleimhaut neugeborener Säugetiere scheint durchlässiger zu sein. Pathogene Bakterien, z. B. der Typhusbazillus, vermögen freilich die Schleimhaut unter Umständen zu durchdringen. Die reiche Entwicklung des Lymphgewebes im Darmkanal und der zugehörigen regionären Lymphdrüsen weisen vielleicht auf den Kampf des Körpers mit seinen eigenen oder fremden Bakterien hin.

Etwas klarer sehen wir in der zweiten Frage, ob die Bakterien des Darmes dem Organismus ihres Wirtes nutzbare Nahrung entziehen. Es ist zwar selbstverständlich, daß die durch die Bakterien bewirkte Verbrennung und Wärmebildung im Darm dem Körper ebenso zugute kommen muß, wie die durch seine eigenen Fermente; dafür sorgt die chemische Wärmeregulation. Trotzdem können die Bakterien den Körper auf dreierlei Weise berauben: 1. bilden sie ihre Leibessubstanz auf Kosten des Chymus und die Bakterienleiber werden mit dem Kot entleert. Die Größe dieses Verlustes ist nicht sicher, da über die Masse der Kotbakterien keine Einigkeit besteht; sehr erheblich dürfte er nicht sein, kann aber bei unaufgeschlossener Pflanzennahrung einige Prozent betragen; 2. kann die Zersetzung des

---

[1]) Macfadyen, Nencki u. Sieber, l. c.; Ad. Schmidt, l. c. — [2]) F. Soetbeer u. J. Ibrahim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **35**, 1, 1902. — [3]) M. Ficker, Arch. f. Hygiene, **52**, 179 (1905).

Chymus durch die Bakterien zu anderen Produkten führen als die im Stoffwechsel des Körpers; diese Stoffe werden resorbiert, können aber dann nicht verbrannt, sondern müssen ausgeschieden werden. Die aus den Kohlehydraten und Eiweißkörpern entstehenden niederen Fettsäuren werden leicht verbrannt und bedingen daher keinen Verlust. Dagegen verliert der Körper das Phenol, Indol und Skatol, die mit dem Harn entleert werden; quantitativ ist der Verlust minimal; ob er unter Umständen von Bedeutung ist, vermögen wir bei unserer Unkenntnis des intermediären Eiweißstoffwechsels nicht zu sagen; 3. können durch den Bakterienstoffwechsel gasförmige Produkte von hohem Verbrennungswert entstehen, die per os oder per anum den Körper verlassen. Beim Menschen und bei Fleischfressern spielt das eine geringe Rolle, aber bei Pflanzenfressern und besonders bei Wiederkäuern werden bedeutende Mengen Wasserstoff ($1\,g = 34{\cdot}4$ Kalorien) und Methan ($1\,g = 13{\cdot}2$ Kalorien) entleert. Beim Pferd beobachtete Zuntz[1]) 15—22 *g* Methan in 24 Stunden, bei den Wiederkäuern berechnet Tappeiner[2]) diese Verluste so hoch, daß die massenhaft vergorene Zellulose nur einen sehr geringen Nährwert darstellt. Henneberg und Stohmann[3]) haben dem zwar widersprochen, Zuntz[1]) konnte aber zeigen, daß der Wiederkäuer nicht nur die Zellulose, sondern auch die Stärke schlecht verwertet, weil auch sie von den Bakterien zersetzt wird.

Die dritte Frage endlich, die nach dem Nutzen und der Notwendigkeit der Darmbakterien, die von Pasteur und Nencki[4]) aufgeworfen wurde, haben erst Thierfelder und Nuttal[5]) und dann Schottelius[6]) dadurch experimentell zu entscheiden versucht, daß sie neugeborene Tiere in sterilem Raum mit steriler Nahrung aufzogen. Thierfelder und Nuttal konnten durch den Kaiserschnitt zur Welt gebrachte Meerschweinchen bis zu 13 Tagen mit Kuhmilch und Kakes erhalten und beobachteten dabei eine Gewichtszunahme, die nicht oder kaum geringer war als bei gleich unphysiologisch ernährten, aber nicht sterilen Kontrolltieren. Die Versuche wurden aus äußeren Gründen nicht länger fortgesetzt. Schottelius experimentierte an Hühnchen, die in dem sterilen Apparat aus gründlich gereinigten Eiern auskrochen und die er mit gekochtem Hühnereiweiß und mit Hirse fütterte. Auch diese Tierchen lebten 14—29 Tage, während

---

[1]) N. Zuntz, Pflügers Arch., **49**, 477, 1891. — [2]) H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., **19**, 228 (1883); **20**, 52 (1884). — [3]) W. Henneberg und F. Stohmann, Zeitschr. f. Biol., **21**, 613 (1885); H. Wilsing, ibid., **21**, 625 (1885). — [4]) M. Nencki, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **20**, 385 (1885). — [5]) G. H. F. Nuttal u. H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **21**, 109 (1895); **22**, 62 (1896); **23**, 231 (1897). — [6]) M. Schottelius, Arch. f. Hygiene, **34**, 210 (1896); **42**, 48 (1902); Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie, **6**, Heft 3 (1902/03).

hungernde Hühnchen in längstens 12 Tagen starben, aber sie nahmen dauernd an Gewicht ab und gingen zugrunde, wenn sie nicht nachträglich noch mit Bakterien infiziert wurden. Auch fraßen und defäzierten sie viel mehr als die Kontrolltiere; über die Beschaffenheit des Kotes macht Schottelius keine Angaben.

Die beiden Versuchsreihen haben also entgegengesetzte Resultate gehabt, aber da die ganze, zu einem sterilen Aufziehen erforderliche Versuchsanordnung für die Tierchen eingreifend genug ist, so entscheidet schließlich der positive Ausfall. Wenn man nicht mit Schottelius der Milch eine Ausnahmestellung einräumen will, und dazu liegt wohl kein Grund vor, so muß man sagen: durch die Versuche von Thierfelder und Nuttal ist erwiesen, daß für das Leben und speziell die Verdauung der höheren Tiere Bakterien nicht erforderlich sind.

Wenigstens gilt das, soweit es sich um voll verdauliche und ausnutzbare Nahrung handelt. Sobald in der Nahrung die verdaulichen Stoffe in unlösliche Zellulosehüllen eingeschlossen sind, wird zu deren Beseitigung die Mithilfe der Bakterien ebenso nötig, wie in der Natur zur Fortschaffung der Zellulose von toten Pflanzen. Zellulosehaltige Nahrung kann nur mit Hilfe von Bakterien verarbeitet werden, und der ganze Verdauungsapparat der Pflanzenfresser, zumal der grasfressenden Wiederkäuer, ist auf die Bakteriensymbiose eingerichtet.

Wir haben schon früher — Vorlesung 3 — von den großen Verschiedenheiten in der Darmentwicklung gesprochen, die in der ganzen Wirbeltierreihe zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern bestehen. Der Grund liegt darin, daß die pflanzliche Nahrung neben einer relativ geringen Menge von nahrhaften Eiweißkörpern und Kohlehydraten eine riesige Menge von Ballast enthält und daß, wie ich in der vorigen Vorlesung eingehend erörterte, die wenigen verdaulichen Stoffe in unverdauliche Zellulosehüllen eingeschlossen sind. Diese unverdaulichen Hüllen müssen, wenn sie überhaupt verdaut werden sollen, durch Bakterien zersetzt werden; der Pflanzenfresser bedarf also zu seiner Verdauung, wenigstens wenn er das gewöhnliche unzubereitete Futter, Heu und Körner, frißt, unbedingt der Beihilfe von Bakterien. Das Wachstum der Bakterien und ihre Einwirkung auf die Zellulose aber erfordert Zeit, und so muß der Pflanzenfresser in seinem Verdauungskanal Platz haben, um die riesigen Massen seiner Nahrung lange Zeit liegen lassen zu können; ein Hammel von 45·5 *kg* Gewicht enthält bei Fütterung mit Wiesenheu 7·25 *kg* Inhalt im Magen und Darm.[1]) Bei den Wiederkäuern, deren Nahrung besonders wenig Nahrhaftes und

---

[1]) C. Voit, Hermanns Handb. d. Physiol., **6**, 1, S. 31 (1881).

besonders viel Zellulose enthält, ist die Symbiose mit den Bakterien besonders vollendet. Das Futter kommt zunächst in den Pansen, bleibt dort, reichlich mit Flüssigkeit getränkt, stundenlang liegen, und während dieser Zeit wird die Zellulose von Bakterien zersetzt, sie unterliegt der sogenannten sauren Sumpfgasgärung.[1]) Dabei entstehen Buttersäure, Propionsäure, Essigsäure und andere Säuren, ferner Aldehyde, Kohlensäure, Wasserstoff und Methan. Die Gärung erfolgt in dieser Weise nur bei Sauerstoffabschluß und die Lösung der Zellulose geschieht nur durch die Bakterien, von einer Mitwirkung von Körperfermenten, überhaupt von einer Fermentsekretion des Pansens ist nichts bekannt. Die nunmehr zum großen Teil aufgeschlossene Nahrung wird jetzt durch einen besonderen motorischen Mechanismus[2]) wieder durch den Ösophagus nach oben befördert, und nun erst gründlich zermalmt und eingespeichelt, „wiedergekaut", endlich von neuem verschluckt, wobei sie, wieder durch einen besonderen Reflex[3]), in den anderen, den eigentlichen Magen gerät. Von hier an verläuft die Wiederkäuerverdauung durch Magen-, Pankreas-, Darmsaft, Galle nicht anders als bei den anderen Säugetieren. Aber die Ausnutzung ist recht schlecht, ein großer Teil der Zellulose bleibt ungelöst, so daß der Transport durch den Dünndarm sehr schnell erfolgt und die Futtermassen noch einer zweiten Vergärung im Zökum und Kolon unterliegen, die bei den Wiederkäuern zu riesigen, dünnwandigen Hohlräumen umgebildet sind. Hier verweilt das Futter 2—7—8 Tage und wird wieder durch Bakterien in derselben Weise zersetzt wie im Pansen. Auch im Blinddarm entstehen Buttersäuren und andere Säuren, daneben Gase, Kohlensäure, Wasserstoff und Methan, und der Unterschied ist nur, daß von der Dickdarmschleimhaut Alkali abgesondert wird und daß die entstehenden Säuren auf diese Weise neutralisiert werden; Tappeiner nennt den Vorgang daher alkalische Sumpfgasgärung.

Auf diese Weise kann der Wiederkäuer seine zellulosereiche Nahrung verwerten, freilich nur unter großen Verlusten. Ich sagte Ihnen schon früher, daß die Ausnutzung der Nahruug im eigentlichen Sinne bei den Wiederkäuern schlecht ist, daß bisweilen eine ziemliche Quantität von Eiweiß und Stärke den Verdauungskanal unverändert passiert. Und auch die Stoffe, die von den Bakterien angegriffen werden, kommen dem Körper nicht vollständig zugute. Entsteht bei der Zersetzung der Zellulose vorübergehend Zucker, so wird der natürlich resorbiert und verbrannt, und ebenso verbrennt der Körper die entstehenden Säuren zu Kohlensäure und

---

[1]) H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., **19**, 228 (1883); **20**, 52 (1884). — [2]) B. Luchsinger, Pflügers Arch., **34**, 295 (1884). — [3]) R. Kaufmann, Zeitschr. f. Heilkunde, **28**, 203 (1907).

Wasser und verwertet so die Zellulose ihrem Brennwert entsprechend. Ich sagte Ihnen schon, daß die Zersetzung der Zellulose durch die Bakterien so verläuft, daß neben hoch oxydierten Körpern durch gleichzeitige Reduktion Gase von hohem Brennwert auftreten, Wasserstoff und Methan, die als Ruktus und Flatus den Körper verlassen. Nach Tappeiner[1]) und Zuntz[2]) ist der Verlust so groß, daß von der Energie der zersetzten Zellulose dem Körper fast nichts zugute kommt. Nun wird die Rohfaser ja im allgemeinen auch gar nicht als Nahrung gerechnet, aber Zuntz macht darauf aufmerksam, daß durch die Bakterien nicht nur die Zellulose zersetzt wird, sondern auch die Stärke, daß dabei die gleichen Produkte entstehen und daß daher auch dieser Hauptbestandteil der Nahrung von den Wiederkäuern schlecht verwertet wird. Da auch der Stickstoff zum größeren Teil in den Darm ausgeschieden wird, also auch das Eiweiß zum großen Teile für die Zwecke der Verdauung verwendet werden muß, so begreift man, daß die Wiederkäuer eines so riesigen Verdauungsapparates bedürfen, um den relativ kleinen übrigen Körper mit Nahrung zu versorgen.

Von den andern Pflanzenfressern sind das Pferd und das Kaninchen oft untersucht worden. Ihre Nahrung, Hafer, Rüben etc., ist relativ viel reicher an verwertbarem Material als die der Wiederkäuer, und die erste Bakterieneinwirkung im Pansen entfällt daher. Die Nahrung passiert den Magen und Darm recht schnell[3]), bleibt dann aber lange Zeit im Blinddarm und im Anfange des Dickdarmes liegen und wird hier durch Bakterien in genau derselben Weise vergoren, wie beim Wiederkäuer. Beim Pferd entstehen dieselben Produkte, Säuren und Gase, und der Energieverlust durch Abgang von Wasserstoff und Methan ist beträchtlich.[2]) Die durch die Vergärung der Zellulose freiwerdende Stärke und das Eiweiß werden durch die Fermente des Pankreas und des Darmes zum großen Teile erst hier verdaut, Ellenberger und Goldschmidt[4]) fanden im Zökum beim Pferde 7—12 *l* Verdauungssekrete mit 35—60 *g* sezerniertem Eiweiß, im Anfangsteile des Dickdarmes 9—11 *l* mit über 100 *g* Körpereiweiß. Beim Kaninchen sinkt die Ausnutzung der Zellulose und der Pentosane auf die Hälfte, wenn man den Blinddarm operativ entfernt.[5]) Die Stickstoffausscheidung durch den Kot wird dagegen durch die Operation geringer, die sogenannte Eiweißausnutzung also besser. Ein weiterer Beleg dafür, ein wie unvollkomener Mechanismus die bakterielle Zersetzung der Pflanzennahrung

[1]) Tappeiner, Zeitschr. f. Biol., **19**, 228 (1883); **20**, 52 (1884). — [2]) N. Zuntz, Pflügers Archiv, **49**, 477 (1891). — [3]) H. Goldschmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem., **11**, 286 (1887). — [4]) H. Goldschmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem., **11**, 428 (1887). — [5]) N. Zuntz u. W. Ustjanzew, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1905, S. 403.

ist, wenn man sie mit der vorzüglichen Verdauung der aufgeschlossenen Nahrungsmittel durch Mensch und Fleischfresser vergleicht.

In völlig anderer Weise wird das Ziel, die Zellulosehüllen zu zerstören, bei den körnerfressenden Vögeln erreicht.[1]) Bei ihnen wird die Zellulose überhaupt nicht gelöst[2]) — dazu verweilt die Nahrung zu kurz[3]) im Darm —, sondern die Körner werden erst im Kropf aufgeweicht und quellen gelassen und werden dann im Muskelmagen durch dessen gewaltige Muskelkraft mechanisch zerrieben.

---

[1]) L. Paira-Mall, Pflügers Archiv, **80**, 600 (1900). Daselbst die interessante ältere Literatur; E. Mangold, ibid., **111**, 163 (1906). — [2]) W. v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol., **21**, 67 (1885). — [3]) C. Voit, Hermanns Handbuch d. Physiologie, **6**, 1, 31.

17. Vorlesung.

Flüssigkeitsbewegung und Membrandurchlässigkeit.

Meine Herren! Wir haben bis jetzt die Schicksale der einzelnen Nahrungsstoffe bei der Verdauung und weiterhin im Körper verfolgt und wir werden später sehen, wie die Eiweißkörper, die Kohlehydrate und die Fette im lebenden Protoplasma zu ihren Endprodukten verbrannt und wie diese Endprodukte wieder aus dem Körper entfernt werden. Vorerst aber müssen wir uns damit befassen, wie und durch welche Mittel denn alle diese verschiedenen Stoffe durch die Darmwand ins Blut, aus dem Blut in die Gewebe, aus den Geweben ins Blut oder in die Lymphe gelangen. Das Blut kreist im Körper in einem Röhrensystem mit geschlossenen Wandungen, den sogenannten Endothelien. Andrerseits bilden die Epithelien der Drüsen, der Lunge, der Niere und des Darmes ebenfalls eine geschlossene Wand, die man die innere Oberfläche des Körpers nennen kann. Bei jeder Resorption und Sekretion, bei jedem vegetativen Vorgang im menschlichen Körper, der mit einer Ortsveränderung verbunden ist, müssen also die in Betracht kommenden Substanzen und Flüssigkeiten zwei Wandungen, zwei Membranen durchsetzen, auf deren Eigenschaften zum größten Teil die Eigenart der Organe beruht. Wie geschieht das? Wie kommt es, daß eine wässerige Lösung von Salz oder Zucker aus dem Dünndarm verschwindet und in das Blut hinein aufgesogen wird? Wie kommt es andrerseits, daß aus dem Pankreas, aus den Speicheldrüsen oder aus den Nieren sich auf gewisse Reize ein reichlicher Flüssigkeitsstrom von bestimmten Eigenschaften ergießt? Die Erforschung des Flüssigkeitswechsels und des Stofftransportes durch Membranen ist eine der wichtigsten Aufgaben der Physiologie.

Zunächst können wir verhältnismäßig leicht feststellen, wodurch Resorption und Sekretion nicht zustande kommen. Sie werden weder durch den vom Herzen hervorgerufenen Blutdruck, noch durch den osmotischen Druck der in Betracht kommenden Flüssigkeiten bewirkt. Für die Sekretion

der eigentlichen Drüsen konnte beides schon früh ausgeschlossen werden. Denn wenn man ein Manometer in den Ausführungsgang der Speicheldrüsen oder des Pankreas einband, so erreichte der Flüssigkeitsdruck das Vielfache des Blutdruckes, konnte also nicht von diesem abhängen (C. Ludwig, 1851). Und selbstverständlich ist es, daß durch bloße Osmose oder Diffusion weder der saure Magensaft, noch der alkalische Pankreassaft aus dem neutralen Blute gebildet werden können. Die spezifischen Bestandteile der Sekrete, die im Blute nicht vorgebildet sind, können vollends nur von Zellen erzeugt sein.

Nur für die Darmresorption, die Nierensekretion und die Lymphbildung bedurfte es besonderer Beweise dafür, daß Blutdruck und osmotischer Druck nicht die wirksamen Kräfte sind. Ja, um diesen Beweis mußte gekämpft werden. In der Mitte des vorigen Jahrhunderts glaubten die Physiologen in der Erkenntnis der Lebensvorgänge schon recht weit fortgeschritten zu sein; es war die Zeit, da Ludwig den Kreislauf als ein relativ einfaches hydrostatisches System ansprach, da man auch die Muskelmaschine schon recht vollständig erklärt zu haben meinte. Ludwig glaubte, die Lymphe als ein Filtrat auffassen zu können, das der Blutdruck durch ein passives Filter hindurchpreßte, und für die Nierensekretion ersann er seine bekannte Theorie, nach der die Bildung des Harnes auf einer Kombination von Filtration und Diffusion beruhen und die Annahme von Zellkräften überflüssig sein sollte.

Besonders schien der osmotische Druck oder das wasseranziehende Vermögen von in Wasser gelösten Stoffen eine wichtige Rolle im Tierkörper zu spielen. Bringt man reines Wasser in Berührung mit einer Auflösung eines Salzes in Wasser, so sucht sich, wie die Physik lehrt, das Salz möglichst weit in dem Wasser zu verbreiten, es diffundiert in das Wasser hinein und ein Ruhestand tritt erst ein, wenn das Salz sich in dem ganzen Raum gleichmäßig verteilt hat. Sind das Wasser und die wässerige Salzlösung nicht in freier Berührung miteinander, sondern durch eine Membran getrennt, so kann entweder das Salz durch die Membran hindurch in das Wasser gehen (Diffusion), oder das Salz kann das Wasser durch die Membran hindurch an sich ziehen (Osmose). Welcher Prozeß eintritt, das hängt sowohl von der Membran wie von dem gelösten Stoff ab. Durch die gewöhnlich benutzten toten Membranen, Fischblase, Pergament, Schilf, Papier etc. diffundieren Salze, Zuckerarten, Peptone etc. sehr leicht durch, so daß es wesentlich zu Diffusionserscheinungen kommt; die Wasserbewegung ist, wenn es sich um verdünnte Lösungen handelt, gering. Man kennt aber, seit Pfeffer, auch Membranen, die zwar für Wasser durchlässig, für Zucker z. B. aber ganz undurchlässig sind — halbdurchlässige oder semipermeable Membranen. Wenn sich eine solche Membran zwischen Wasser und einer

Zuckerlösung befindet, so entsteht ein starker Wasserstrom nach der Richtung der Zuckerlösung hin. Es ist begreiflich, daß sowohl nach der Entdeckung der Osmose in der Mitte des 19. Jahrhunderts, als auch zum zweiten Male nach der Feststellung der osmotischen Gesetze seit 1883 das Interesse der Physiologen sich dieser Erscheinung zuwandte. Konnte doch ein solches osmotisches Druckgefälle ohne andere mechanische Einrichtungen bedeutende Arbeit leisten, starke Flüssigkeitsbewegungen hervorrufen. Bei den zunächst untersuchten Pflanzen spielen derartige, durch den osmotischen Druck erzeugte Ströme denn auch eine entscheidende Rolle. Aber im Tierkörper ist es anders. Heidenhain [1]) ist es gewesen, der zuerst von 1874 an und dann nach der Neugestaltung der Lehre von den Lösungen von 1891--1896 [2]) in klarster Weise zeigte, daß osmotische Druckdifferenzen nicht die Triebkräfte des Tierkörpers erzeugen. Er fand freilich lebhaften Widerspruch. Man bedachte nicht, daß das nächste Analogon, die Drüsensekretion, sicher auf einer Zelltätigkeit beruht, vielmehr erhob sich auf diesem beschränkten Gebiete eine jahrelang sich hinziehende Diskussion [3]) über einige Grundfragen der Physiologie, eine Diskussion, die mit dem vollen Siege der von Heidenhain verfochtenen Anschauungen endete.

Beim Darme konnte zwar der Blutdruck nicht in Frage kommen, da im Innern des Dünndarmes nur ein minimaler Druck herrscht, niedriger als in den Kapillaren, und da die Zusammenziehung der Darmmuskeln auf Darminhalt und Kapillarinhalt gleichermaßen drückt. Auch kann nicht etwa daran gedacht werden, daß die Epithelien des Darmes sich mit Flüssigkeit imbibieren und der an ihnen vorbeiströmende Blutstrom das aufgenommene Wasser mitfortnähme; denn der lebensfrische, aus dem Tier herausgenommene und im Blut schwimmende Darm resorbiert noch, also bei Ausschluß der Zirkulation. [4]) Dagegen hat man früher vielfach geglaubt, den Übergang des verdauten Darminhaltes ins Blut auf eine osmotische Druckdifferenz zwischen den beiden Lösungen zurückführen zu können. Es ist Heidenhains [5]) großes Verdienst, diese Frage im Jahre 1894, als die Lehre von den Lösungen durch van t'Hoff und Arrhenius neu geschaffen war, angefaßt und entschieden zu haben. Durch ihn und die ihm folgten, wurde gezeigt, daß der Flüssigkeitstransport aus dem Darm ins Blut einen Arbeitsaufwand erfordert. Denn die Resorption erfolgt:

---

[1]) Die ältere Literatur ist zusammengefaßt in Heidenhains klassischer Darstellung in Hermanns Handbuch der Physiologie, Bd. V, 1 (1883). — [2]) R. Heidenhain, Pflügers Arch., **43**, Suppl. (1888); **49**, 209 (1891); **56**, 579 u. 632 (1894). — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **36**, 129 (1897); **37**, 443 (1898); **38**, 419 (1899); **39**, 1 (1900). — [4]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **38**, 419 (1899). — [5]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **56**, 579 (1894).

1. Ohne ein osmotisches Druckgefälle. Voit und Bauer[1]), Heidenhain und W. Reid[2]) sahen, daß das Blutserum des betreffenden Tieres resorbiert wird, wobei im Darm und in den Kapillaren eine identische Flüssigkeit enthalten ist.

2. Gegen ein osmotisches Druckgefälle. Heidenhain hat beobachtet — und das war der Hauptpunkt seiner Beweisführung — daß Kochsalzlösungen von viel höherer Konzentration als das Blutserum vom Darm noch resorbiert werden; ich konnte dasselbe später für Zuckerlösungen zeigen (s. u.[3]) Noch anschaulicher und einwandfreier läßt sich die Resorption gegen ein osmotisches Druckgefälle aber an dem isolierten Darm von Oktopoden zeigen[4]): füllt man einen solchen lebensfrischen Darm mit Jodnatrium und legt ihn in das Blut des gleichen Tieres, das gründlich arterialisiert wird, so findet man nach einiger Zeit das gesamte Jodnatrium in der Außenflüssigkeit, im Inneren des Darmes ist es nicht mehr zu finden. Dieser restlose Transport von einer Seite der Membran auf die andere kann selbstverständlich nicht durch osmotische Kräfte verursacht sein.

3. Nur bei intaktem Epithel. Das Darmepithel ist höchst empfindlich. Wenn man es mit Fluornatrium vergiftet (Heidenhain, Cohnheim) oder ihm auch nur für kurze Zeit die arterielle Blutzufuhr abschneidet (Reid), so verliert es seine aktiven Eigenschaften, die Resorption hört auf und an ihre Stelle tritt ein Stoffaustausch zwischen dem Kapillarblut und dem Darminhalt nach den Gesetzen der Osmose. Ebenso resorbiert der Oktopodendarm das Jodnatrium nicht mehr, wenn er nicht reichlich Sauerstoff zugeführt erhält; dann verteilt sich das Salz gleichmäßig auf Darminhalt und Außenflüssigkeit.

Damit war auch für die Darmwand gezeigt, daß der Flüssigkeitsstrom, der sie bei der Resorption des Darminhalts in bestimmter Richtung durchsetzt, nicht auf der Natur des Darminhalts und nicht auf Muskelkontraktion beruht, sondern daß die Flüssigkeit durch Kräfte bewegt werden muß, die in der Darmwand selbst ihren Ursprung haben, die von den lebenden Zellen der Wand ebensogut geschaffen werden, wie der Muskel mechanische Energie aus chemischer Spannkraft erzeugt.

Ebenso bedurfte es für die Niere des besonderen Nachweises, daß die Harnsekretion auf der aktiven Tätigkeit der Nierenzellen beruht, ein

---

[1]) C. Voit und J. Bauer, Zeitschr. f. Biol., 5, 536 (1869). — [2]) W. Reid, Philosophical Transactions Roy. Soc. of London, Ser. B., Vol. 192, pag. 211, 1900. — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., 36, 129 (1897); 37, 443 (1898). — [4]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., 35, 416 (1902).

Nachweis, der erst von Heidenhain[1]), dann von Dreser[2]) und insbesondere von Magnus[3]) geführt wurde.

Das Epithel der Niere ist gegen eine Verminderung der Sauerstoffzufuhr sehr empfindlich und der Sekretionsdruck der Niere ist nicht so groß wie etwa der der Speicheldrüsen. So gelingt es nicht, im Ureter einen Sekretionsdruck zu beobachten, der höher liegt als der arterielle Blutdruck. Magnus konnte aber beobachten, daß die Differenz zwischen Blutdruck und Ureterendruck minimal wurde und die Harnsekretion trotzdem weiter ging, und er konnte weiterhin durchaus keinen Parallelismus zwischen der Differenz der beiden Drucke und der Ausgiebigkeit der Harnsekretion sehen; die Nierensekretion kann also unmöglich allein oder auch nur in der Hauptsache eine Funktion des Blutdrucks sein. Sie kann aber auch nicht auf der Wirkung eines osmotischen Druckgefälles beruhen. Dreser hat zuerst den osmotischen Druck des Harns bestimmt und gefunden, daß er oft beträchtlich höher liegt als der des Blutes. Nun kann aber durch ein osmotisches Druckgefälle immer nur eine Differenz ausgeglichen, aber keine Differenz geschaffen werden. Vielmehr erfordert die Bildung des konzentrierteren Harns aus dem verdünnteren Blute einen Energieaufwand, den Dreser zum Beispiel für die Bildung von 200 cm^3 Morgenharn auf mindestens 37 *mkg* berechnen konnte, der aber, wie dies Rhorer[4]) gezeigt hat, noch mindestens $2^1/_2$mal so hoch sein muß, da jeder einzelne Bestandteil des Harns seinen eigenen osmotischen Druck besitzt. Diese Energie kann genau wie beim Darm nur von den Zellen der Niere erzeugt werden. Die Niere rückt neben die anderen Drüsen des Körpers und diese Feststellung ist darum bei ihr von besonderer Bedeutung, weil damit auch die alte Ludwigsche Lehre von der Nierensekretion hinfällig geworden ist. Ludwig hatte, wie ich Ihnen schon sagte, gelehrt, in den Glomerulis, dem Anfang der Harnwege, werde durch den Blutdruck ein verdünntes Filtrat des Blutserums durchfiltriert und dieses Filtrat werde durch Rückresorption in den Tubulis contortis zu dem schließlich sezernierten Harn. Die Bedeutung und die Absicht dieser Lehre war, ohne Zuhilfenahme von Zellkräften auszukommen; denn nach dem damaligen Stande der Physik erschien die Eindickung des Glomerulusfiltrates zum Harn durch osmotische Kräfte möglich. Sobald Dreser gezeigt hatte, daß die Bildung des Harnes unter allen Umständen einen

---

[1]) R. Heidenhain, Eine Zusammenfassung seiner früheren Arbeiten steht in Hermanns Handbuch der Physiologie, V, 1, S. 309—366 und 408 (1883). — [2]) H. Dreser, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **29**, 303 (1892). — [3]) R. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **44**, 68 u. 396; **45**, 210, 223 u. 248 (1900); Münchener med. Wochenschr., 1906, II, 1351 u. 1418. Hier steht eine kritische Zusammenstellung der neueren Literatur. — [4]) L. v. Rhorer, Pflügers Archiv, **109**, 375 (1905).

Arbeitsaufwand erforderte, hatte die Theorie den Zweck verloren, zu dem sie seinerzeit aufgestellt war. Selbstverständlich ist es an sich denkbar, daß die Zellen der Niere erst ein übermäßig verdünntes Sekret absondern und dieses dann in einer für jeden Stoff spezifischen und den augenblicklichen Bedürfnissen des Organismus angepaßten Weise wieder konzentrieren. Aber wir wissen heute, daß beide Vorgänge nur durch Arbeitsaufwand geschehen können, daß also bei beiden Vorgängen die lebenden Zellen aktiv eingreifen müssen. Wenn Ludwig das im Jahre 1844 gewußt hätte, so würde er seine Theorie nicht aufgestellt haben und wir erweisen dem Andenken eines Naturforschers keinen Dienst, meine Herren, wenn wir seine Lehre, die dem augenblicklichen Stande des Wissens entsprach, durch Hilfshypothesen zu retten suchen, wenn sich dieser Stand verändert hat. Schon allein darum, weil uns die alte Hypothese den Weg zur unbefangenen Beobachtung versperrt, müssen wir von der Lehre von der Glomerulusfiltration und der Rückresorption absehen, auch wenn diese Lehre nicht, wie Magnus dargetan hat, mit vielen Tatsachen im Widerspruch stünde und viele Erscheinungen nicht erklärte. — Was wir wirklich von der Niere wissen, das werden Sie hören.

Der dritte Fall, bei dem die aktive Mitwirkung der Zellen des Körpers bei der Bildung eines Flüssigkeitsstromes bewiesen werden mußte, war die Entstehung der Lymphe. Auch hier war es Heidenhain[1], der die Unzulänglichkeit der älteren Ludwigschen Lehre dartat. Ludwig hatte gelehrt, daß die Lymphe ein Filtrat sei, das durch den Blutdruck aus den Kapillaren ins Gewebe gepreßt werde; Heidenhain zeigte, daß die Menge und die Zusammensetzung der Lymphe nicht bloß von dem Blutdruck und der Zusammensetzung des Blutes abhänge, daß also noch andere Kräfte mitwirken müßten. Die Experimente, auf die sich Heidenhain stützte, sind zum Teil in ihrer Beweißkraft fraglich[2], aber die starke Beeinflussung der Lymphmenge durch die Tätigkeit der Organe[3] beweist, daß zum mindesten die Durchlässigkeit der Kapillaren nach den Geweben hin mit der wechselnden Funktion sich verändern muß.

So sehen wir denn, meine Herren, daß weder für die Sekretion der Drüsen oder der Niere, noch für die Darmresorption, die physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeiten oder die Triebkraft des Herzens die Ur-

---

[1]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **49**, 209 (1891); **56**, 632 (1894). — [2]) J. B. Leathes, Journ. of Physiol., **19**, 1 (1895); E. H. Starling, ibid., **17**, 30 (1894); **19**, 15 (1895); **19**, 312 (1896); W. S. Lazarus Barlow, ibid., **19**, 418 (1896); L. B. Mendel, ibid., **19**, 227 (1895); W. Cohnstein, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1894, 179; Virchows Archiv, **135**, 517; Pflügers Archiv, **59**, 50 u. 508 (1895); **62**, 58; **63**, 587 (1896). Kritische Besprechung bei L. Asher, Biochem. Zentralbl., **4** (1905). — [3]) L. Asher, Zeitschr. f. Biol., **36**, 154 (1897); **40**, 180 u. 333 (1900); **46**, 119 u. 554 (1905); **47**, 1 u. 42 (1906).

sache sein können. Wenn aber die physikalischen Eigenschaften der Sekrete, speziell ihr osmotischer Druck, nicht die Ursache für diese Flüssigkeitsbewegungen sind, so ist das ein großer Unterschied gegen die Verhältnisse in der Pflanzenwelt. Auch bei den Pflanzen[1]) spielt ja der Säftestrom, der Transport von Flüssigkeiten und gelösten Substanzen von einer Zelle in die andere eine entscheidende Rolle, und auch bei ihnen greift das lebende Protoplasma der Zellen lenkend und regelnd in diese Bewegung von Wasser und Stoffen ein. Aber das Mittel, dessen sich die Pflanzenzellen bedienen, scheint immer nur die Regelung einer Strömung zu sein, die an sich durch den osmotischen Druck der Lösungen bewirkt wird. Ist z. B. für eine Zelle ein hoher Turgor vonnöten, so wird im Innern der Zelle durch ein diastatisches Ferment Stärke in Zucker verwandelt, und infolge des wasseranziehenden Vermögens des Zuckers strömt nun das Wasser in die Zelle ein. Bedarf eine Alge der stickstoffhaltigen Stoffe des Meerwassers, so können diese in großer Menge in die Alge eindringen und dort durch die Veränderung der Durchlässigkeit gespeichert werden.[2]) Immer aber handelt es sich nur um Variationen der Durchlässigkeit des Protoplasmas, die Bewegung selbst ist ein rein physikalischer Vorgang. Für die Pflanzenphysiologie ist infolgedessen die Frage, ob, wann und inwieweit ein Stoff in das Protoplasma einzudringen vermag, von entscheidender Bedeutung, und die Untersuchung der Zelldurchlässigkeit früher durch Pfeffer, in den letzten Jahren durch Overton[3]) hat zu höchst wichtigen Aufschlüssen geführt.

Ganz anders beim Tier. Hier werden von der Epithelzelle aktiv Flüssigkeitsströme erzeugt, hier wird durch andere Kräfte als durch den osmotischen Druck Wasser und in Wasser gelöste Substanzen transportiert. Die Durchlässigkeit des Protoplasmas für verschiedene chemische Substanzen spielt daher eine relativ geringe Rolle, und der Versuch, den Overton[4]) in den letzten Jahren gemacht hat, die größere oder geringere Durchlässigkeit des tierischen Protoplasmas für alle möglichen chemischen Körper zur Erklärung physiologischer Vorgänge zu verwenden, hat nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt. Bei den Pflanzen hatte sich ihm das allgemeine Gesetz ergeben, daß in den Protoplasten zwar Wasser eindringen kann, dagegen in Wasser lösliche Substanzen nicht, sondern nur

---

[1]) W. Pfeffer, Pflanzenphysiol., Bd. I, S. 73—268. Leipzig 1897. In diesem klassischen Werke, um das wir die Botaniker beneiden müssen, faßt Pfeffer die ganze, im wesentlichen von ihm geschaffene Lehre des Wasser- und Stofftransports in der Pflanze zusammen. — [2]) A. Nathansohn, Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik, **38**, 241 (1902); **39**, 607 (1903). — [3]) E. Overton, Vierteljahresschr. d. naturforsch. Gesellsch. in Zürich, 1895, 1896, 1899; Zeitschr. f. physiol. Chemie, **22**, 189 (1897); Die Narkose, Jena 1901; Nagels Handb. d. Physiol., Bd. II, 799 ff. (1907). — [4]) E. Overton, Pflügers Arch., **92**, 115 (1902); Nagels Handb., l. c., 1907.

lipoidlösliche Körper, d. h. Stoffe, die in Äther, Chloroform, Benzol und ähnlichen Lösungsmitteln löslich sind. Salze, Alkohole, Zuckerarten, Amide, Aminosäuren, Peptone, Eiweißkörper können also nicht, Kohlenwasserstoffe, Lecithin, Fett, Äther etc. sehr leicht ins Innere der Zelle gelangen. Damit wäre also fast allen physiologisch wichtigen Verbindungen, den Salzen und den meisten Nahrungsstoffen der Eintritt in die Zelle verwehrt, für alle diese hat das Gesetz keine Gültigkeit, für sie sind besondere Regulationen vorhanden. Für die Tiere aber kommt noch ein weiteres hinzu: wie Hans Meyer[1]) zuerst beobachtet hat und Overton an einem sehr großen Versuchsmateriale belegen konnte, sind alle ätherlöslichen und wasserunlöslichen Stoffe für alle untersuchten Tiere Narkotika; gerade dadurch, daß sie in das Innere des Protoplasmas einzudringen und die an seiner Struktur beteiligten Lipoide zu lösen vermögen, sind sie für die Gewebe giftig. Schon aus diesem Grunde könnte das Overtonsche Gesetz, selbst wenn seine tatsächlichen Unterlagen nicht bestritten wären[3]), für das normale physiologische Geschehen beim Tier nicht in Betracht kommen. Die ganze Frage der Durchlässigkeit, der Eindringungsfähigkeit eines Stoffes ist aber beim tierischen Organismus gar nicht die entscheidende. Sie kann vielleicht von Bedeutung dafür sein, daß sich eine Substanz in einem Organ besonders reichlich ansammelt. Wenn die Milchdrüse aus dem Blutserum mit 0·12‰ Kalk (Bunge) die Milch mit 1·6‰ bildet, so muß der Kalk zunächst in dem Epithel der Milchdrüse angereichert werden, und dasselbe gilt von dem Harnstoff bei der Niere, dem Chlor beim Magen. Auch für die Wirkung von Giften kann das Eindringen oder Nichteindringen in bestimmte Zellen oder Organisationen von Bedeutung sein, obwohl die weitgehende Spezifizität eher an chemische Bindung als an Löslichkeit denken läßt. Aber das eigentlich Charakteristische bei den Resorptions- und Sekretionsbewegungen sind die Flüssigkeitsströme, die Wasser und gelöste Substanzen völlig unabhängig von den Gesetzen der Osmose in fest bestimmter Richtung transportieren. Und für deren Erklärung wird mit der Bestimmung der Durchlässigkeit gar nichts gewonnen. Wenn in dem zitierten Beispiel das Epithel der Milchdrüse ein besonders hohes Lösungsvermögen für Kalk hat, so ist es um so rätselhafter, daß es diesen Kalk so reichlich in die Milch sezerniert. Der restlose Transport von Jodnatrium von einer Seite einer Membran auf die andere, wie sie beim isolierten Oktopusdarm zu

---

[1]) H. Meyer, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **42**, 109, 1899; **46**, 341 (1901); Fr. Baum, ibid., **42**, 119 (1899); Marburger Dissertationen von Diehl, Durzelt, Bucholz, Juckuff, (1894—1896). Eine Zusammenfassung gibt E. Rost, Fortschritte d. Med., **17**, 541 (1899); ferner H. Führer u. E. Neubauer, Zentralbl. f. Physiol., **20**, Nr. 4 (1906). — [2]) A. Nathansohn, Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik, **38**, 241 (1902); **39**, 607 (1903).

beobachten ist[1]) und wie sie unser Darm und unsere Niere täglich zeigen, wenn ein Stoff quantitativ wieder ausgeschieden wird, ein solcher Transport kann nun und nimmer auf Gesetzmäßigkeiten in der Durchlässigkeit zurückgeführt werden.

Sie sehen, meine Herren, daß alle Versuche, die Sekretion und Resorption auf den osmotischen Druck von Flüssigkeiten oder die Durchlässigkeit von Membranen zurückzuführen, gescheitert sind. Eine allgemeine Gesetzlichkeit ist schon deswegen unmöglich, weil die Verhältnisse und Bedürfnisse in jedem Organe andere sind. Ein und dasselbe Blut kreist in den Blutgefäßen des Magens und des Darmes, und bei raschem Passieren des Magens kann auch im Magen und im oberen Dünndarm eine und dieselbe Flüssigkeit vorhanden sein. Trotzdem findet durch die Magenwand hindurch ein langsamer Diffusionsaustausch zwischen Blut und Mageninhalt statt, im Darm hingegen strömt der Darminhalt, unabhängig von seiner Zusammensetzung, stets in einer Richtung in das Blut hinein, und zwar mit einer Geschwindigkeit, die zum mindesten 29mal größer ist[2]), als sie ein osmotisches Druckgefälle überhaupt erzielen könnte. Diese eine Beobachtung macht alle Erklärungen hinfällig, die sich auf die Eigenschaften der betreffenden Flüssigkeiten oder auf die größere oder geringere Durchlässigkeit des Zellprotoplasmas für gelöste Körper beziehen wollen.

Es ist ja selbstverständlich, daß der Flüssigkeitsstrom, der irgendwo im Körper von Epithelzellen hervorgerufen ist, Unterschiede in der Schnelligkeit aufweist, je nachdem die in ihm gelösten Substanzen eine verschiedene Diffusionsgeschwindigkeit besitzen, oder je nachdem sie leichter oder schwerer in die betreffenden Zellen eindringen können, und es kann so sehr wohl in einem bestimmten Falle eine gesetzmäßige Beziehung etwa zwischen der Resorptionsgeschwindigkeit und der Eindringungsfähigkeit von Substanzen bestehen. Aber das sind sekundäre Dinge. Hier einen Parallelismus feststellen, das „besagt im Grunde nichts anderes, als daß ein Molekül, ein Flüssigkeitsteilchen oder ähnliches sich, wenn es durch verschiedene Kräfte fortgestoßen wird, doch gleich bewegt. Ob ich ein Stück Eisen mit der Hand fortziehe oder ob es von einem Magneten angezogen wird, es bewegt sich darum nicht anders.“ [3]) Mit dem eigentlichen biologischen Vorgang aber haben diese sekundären Gesetzmäßigkeiten nichts zu tun; wer ihnen nachgeht, bewegt sich an der Peripherie und versperrt sich nur den Weg zu der entscheidenden Fragestellung, wie denn das Protoplasma Triebkräfte erzeugt. Das ist ein Vorgang, den man wohl nur mit der Kontraktilität auf eine Stufe stellen darf.

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **35**, 416 (1902). — [2]) R. Heidenhain, Pflügers Arch., **43**, Suppl., S. 61 (1888). — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **37**, 481 (1898).

Einstweilen sind wir von einer Antwort auf diese Frage weit entfernt. Heute bleibt nichts anderes übrig, als genau festzustellen, was in den einzelnen Organen, an den einzelnen Membranen tatsächlich vorkommt. Ich gebe Ihnen im folgenden eine Übersicht über das tatsächlich Beobachtete und Bekannte in den verschiedenen Organen der Tiere. Sie werden von einfacher Undurchlässigkeit oder von der physikalischen Halbdurchlässigkeit an bis zu den kompliziertesten Verhältnissen die verschiedensten Möglichkeiten vertreten finden. Gemeinsam ist allen Membranen, daß die physiologische Eigenheit durchaus an das Leben und die Intaktheit des Epithels gebunden ist. Sobald man es irgendwie schädigt — und die Epithelien pflegen sehr empfindlich zu sein, — verschwindet die Besonderheit der Membran, und man findet statt dessen meist freie Diffusion durch die Membran hindurch, nicht anders als man sie durch eine Pergamentmembran auch beobachten würde.

Man kennt also:

1. Membranen, die in beiden Richtungen für Wasser und für alle in Wasser gelösten Bestandteile undurchlässig sind, so daß sich eine von dieser Membran begrenzte Flüssigkeit wie in einem Glasgefäß befindet:

Hinteres Endothel der Hornhaut (Leber[1]).

Epithel der Harnblase (O. Cohnheim[2]).

Fluornatrium hebt die Undurchlässigkeit auf, so daß Diffusion zwischen Blut und Blasenharn eintritt.

Kiemen der Knochenfische (Frédéricq[3]).

Die menschliche Haut.

Sie ist von außen nach innen, wie vielfältige Erfahrung gezeigt hat, für Wasser, Salze etc. ganz undurchgängig, in umgekehrter Richtung ist die Untersuchung erschwert, weil in die Haut die Wasser sezernierenden Schweißdrüsen eingelagert sind. Sind diese aber nicht tätig, weil der spezifische Reiz, die Überwärmung des Körpers, fehlt, so gibt die Haut anscheinend auch keine Spur von Wasser nach außen ab.

2. Membranen, die für Wasser durchlässig, für Salze, Harnstoff und andere in Wasser gelöste Stoffe undurchlässig sind, also sogenannte semipermeable Membranen nach Pfeffer, oder Membranen, für die Overtons Gesetzmäßigkeit gilt.

Kiemen der Knorpelfische [Frédéricq[3]), v. Schröder[4])].

---

[1]) Th. Leber, Gräfes Arch. f. Ophthalm., **19**, 87 (1873); Th. Leber und Krükow, ibid., **20**, 205 (1873); Th. Leber, Gräfe-Sämisch, Handb. d. Augenheilk., I, Kap. XI, 1903, S. 357ff. — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **41**, 331 (1901). — [3]) L. Frédéricq, Bull. de la Classe des Sciences de l'Academie Royale de Belgique, 1901, 428 (seitdem bestätigt von Bottazzi, Archivio di Fisiologia, **3**, 416, 495, 547 (1906). — [4]) W. v. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chem., **14**, 576 (1890).

Haut der Frösche mit gewissen Einschränkungen (Overton[1]).

Hierher werden meist auch die roten Blutkörperchen gerechnet (Hamburger[2]). Doch fehlt da eine eigentliche Membran und es liegen vielleicht ganz andere Dinge vor als Membrandurchlässigkeit.

Dasselbe gilt von den Muskeln[3]) und den weißen Blutkörperchen.[4]) Beide sieht man wie die roten Blutkörperchen in reinem Wasser oder Lösungen von Lipoiden quellen oder gänzlich platzen, in verdünnten Salz- oder Zuckerlösungen wenigstens quellen, in konzentrierten dagegen schrumpfen. Overton, Hamburger und andere beziehen das auf die osmotischen Eigenschaften der Zellen; es ist aber ebenso gut möglich, daß es sich um Lösung oder Ausfällung einzelner Zellbestandteile handelt, wie dies Huiskamp[4]) für die Leukozyten der Thymus gezeigt hat.

3. Membranen, durch die hindurch ein Diffusionsaustausch von Salzen und anderen Stoffen vor sich geht, durch die auch Wasser lediglich dem osmotischen Druck folgend passiert.

Die Haut des Magens, vornehmlich vermutlich des Antrum pylori.[5])

Nebenher sezernieren die Drüsen des Magens auf nervöse oder mit dem Blutstrom zugeführte Reize. Auch ist ein Eingreifen von Reizen in den Diffusionsprozeß nicht ausgeschlossen.[6])

Die Wandungen zwischen dem Blutgefäßsystem und demjenigen Teil der Organe, vermutlich der Muskeln, die als Wasser- und Kochsalzreservoire dienen.[7])

4. Membranen, durch die hindurch ebenfalls nach beiden Seiten ein Diffusionsaustausch von Salzen und anderen wasserlöslichen Stoffen stattfindet, die aber neben dieser Diffusion einen Flüssigkeitsstrom in bestimmter Richtung hervorrufen. Es wird schließlich die betreffende Lösung, nachdem sie sich mit dem Blute oder der Lymphe oder der Körperflüssigkeit mehr oder weniger ausgeglichen hat, unabhängig von ihrer ursprünglichen Zusammensetzung ins Blut hinein aufgesogen.

Die Auskleidung der serösen Höhlen[8]), Peritoneum, Pleura, Perikard.

Das subkonjunktivale Gewebe[9]), vermutlich auch das subkutane Gewebe.

---

[1]) E. Overton, Verhandl. der Würzburger phys.-med. Gesellsch., N. F., **36**, 277 (1904). — [2]) H. J. Hamburger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1886, 476; 1887, 31; 1898, 31 u. 317; 1899, Suppl., 431. — [3]) E. Overton, Pflügers Archiv, **92**, 115 (1902). — [4]) W. Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem., **32**, 145; **34**, 32 (1901). — [5]) (R. Magnus und) E. Otto, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **52**, 370 (1905); R. Magnus, Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 19. — [6]) B. Lönnquist, Skandinav. Arch. f. Physiol., **18**, 194 (1906). — [7]) R. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **44**, 68 u. 396 (1900); (R. Magnus und) W. Engel, ibid., **51**, 346 (1904). — [8]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **37**, 443 (1898). — [9]) K. Wessely, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **49**, 417 (1903).

Die resorbierenden Därme von Echinodermen.[1])

Durch Fluornatrium wird beim Peritoneum und beim Holothuriendarm der Flüssigkeitsstrom unterdrückt, die Diffusion bleibt bestehen.

5. Das **Resorptionsorgan** κατ' ἐξοχήν, der **Dünndarm**, der vier verschiedene Sondereigenschaften besitzt.

a) Dieselben Stoffe, die das Darmepithel in der Richtung vom Lumen nach den Blutgefäßen sehr leicht durchsetzen, können den umgekehrten Weg überhaupt nicht zurücklegen, der Darm besitzt also eine Seitigkeit.[2]) — Die Seitigkeit wird durch schwache Vergiftung mit Arsenik aufgehoben, während der Flüssigkeitsstrom bestehen bleibt.[3]) Die Seitigkeit ist vermutlich eine Funktion der Kapillarwand.

b) Die Darmwand ist für fettlösliche Substanzen, Fette, Lezithine, Farbstoffe, absolut undurchlässig und kann sie nur resorbieren, wenn sie durch die Verdauung wasserlöslich gemacht sind. — Sie ist ferner besonders leicht durchlässig für Chlornatrium, besonders schwer für schwefelsaure Salze und ungespaltene Doppelzucker.

c) Die Darmwand erzeugt[3]), sobald Wasser oder eine wässerige Lösung ins Darmlumen gebracht wird, einen Flüssigkeitsstrom in der Richtung vom Lumen in die Blutgefäße, der das in dem Wasser Gelöste mitnimmt und auf diese Weise resorbieren läßt. Dieser Flüssigkeitsstrom wird durch schwache Vergiftung mit Fluornatrium isoliert unterdrückt, während die Seitigkeit bestehen bleibt. Der Flüssigkeitsstrom ist eine Funktion des Epithels.

d) In den Darm eingeführte Lösungen nähern sich unabhängig von der Art ihrer Zusammensetzung dem osmotischen Druck des Blutes.[3; 4]) Diese Eigenschaft teilt der Darm mit den serösen Höhlen, aber bei diesen kommt sie durch Diffusionsaustausch mit der Blutflüssigkeit zustande. Im Darm ist ein solcher Austausch wegen seiner Seitigkeit (s. oben „*a*") unmöglich, das Isotonischwerden von Lösungen im Darmlumen erfolgt daher so, daß aus hypotonischen Lösungen das Wasser, aus hypertonischen der gelöste Stoff schneller resorbiert wird. Erreicht wird die Isotonie mit dem Blut vor vollendeter Resorption nicht immer.

Außerdem besitzt der Darm noch eine Reihe von Eigentümlichkeiten, von denen weiter unten (S. 317) im Zusammenhange die Rede sein wird. Über seine Tätigkeit als Ausscheidungsorgan, über die wir noch weniger wissen, vgl. Vorlesung 15.

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, 9 (1901). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **36**, 129 (1897); **37**, 443 (1898); **39**, 1 (1900). — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **36**, 129 (1897); **37**, 443 (1898); **38**, 419 (1899). — [4]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **56**, 579 (1894); R. Höber, ibid., **74**, 258 (1899).

6. Das Ausscheidungsorgan κατ' ἐξοχήν für Wasser und wasserlösliche Substanzen, die Niere.

Während es sich bei den anderen genannten Organen um eine einfache Membran bzw. um das Zusammenwirken zweier Membranen handelt, stehen der Harnbereitung in der Niere eine Reihe von verschiedenen Zellen vor, die verschiedene Funktionen haben, und das Ergebnis dieser Eingriffe ist daher ein sehr verwickeltes. Doch konnte Magnus [1]) folgende Eigenschaften feststellen:

a) Die Niere ist für Wasser und wohl alle in Wasser gelösten Substanzen in der Richtung vom Blut zum Lumen der Harnwege äußerst leicht durchlässig, der umgekehrte Weg kommt in der Norm nicht vor; ob er möglich ist, erscheint noch fraglich. — Daneben passieren aber auch ungelöste Körper die Niere, wie das die Ausscheidung der Harnsäure durch die Vogelniere beweist.

b) Ob und wieviel die Niere sezerniert, das hängt von der Zusammensetzung des Blutes ab, daneben vielleicht auch vom Nervensystem. Sie sezerniert:

Wasser bei Verdünnung des Blutes,

Salze oder andere Stoffe, falls irgend ein Stoff in größerer Konzentration im Blute vorhanden ist, als in der Norm. Es gibt für jeden Stoff eine gewisse Schwelle, bei der die Sekretion anfängt und die nur von seinem Vorkommen im normalen Blute abhängt, nicht von irgend welchen anderen osmotischen oder sonstigen Eigenschaften des betreffenden Körpers. Im Blute sind 0·6% Chlornatrium vorhanden. Sinkt durch Zufuhr von Wasser der Chlornatriumgehalt auch nur um ein Weniges unter diese Grenze, so wird gar kein Chlornatrium in den Harn entleert; steigt das Chlornatrium über die ihm zukommende Konzentration, so wird das gesamte überschüssige Chlornatrium sezerniert, so daß nun plötzlich mehrere Prozent Chlornatrium im Harn enthalten sein können. Für Traubenzucker liegt die Schwelle bei 0·1—0·2%, bei Harnstoff und Glaubersalz bei den minimalen Werten, in denen diese Körper im Blute vorkommen.

Die Niere ist also sozusagen ein Überlaufventil, das nur für jeden im Blut enthaltenen Stoff auf verschiedener Höhe steht. Für körperfremde Stoffe steht es auf Null, nur Bromide [2]) werden von der Niere anscheinend von Chloriden nicht unterschieden (vom Magen ja übrigens auch nicht, vgl. Vorlesung 5).

---

[1]) R. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **44**, 68 u. 396 (1900); **45**, 209 (1901); Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 28 u. 29. — [2]) H. v. Wyss, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., **55**, 263 (1906); R. Magnus, Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 28 u. 29.

c) Die Sekretion von Wasser und Salzen verläuft in der Niere unabhängig voneinander. Daß eine starke Mehrausscheidung von Salzen in der Regel mit vermehrter Wasserdiurese einhergeht, liegt nur daran, daß die im Blute kreisenden Salze aus den Wasserreservoiren Wasser an sich ziehen, so daß der Niere gleichzeitig mit dem hohen Salzgehalt auch ein übermäßig wasserreiches Blut zuströmt. Es ist aber auch vermehrte Salzausscheidung ohne gleichzeitige vermehrte Wasserausscheidung möglich. — Natürlich wird die so zustande kommende Konzentration eine Grenze haben, da stärkere Salzlösungen mit ihrem riesigen osmotischen Druck ganz allgemein die Zellen bedrohen. Interessant ist, daß die Fähigkeit, einen Stoff zu konzentrieren, anscheinend eine besondere Leistung für die Niere darstellt. Durch Vergiftung mit Fluornatrium[1]), durch Spaltung, Ausschälung des Markes und andere Eingriffe wird die Niere immer veranlaßt, einen dünnen, wässerigen Harn zu produzieren.[2]) Bekanntlich kommt bei Menschen eine angeborene Sekretionsanomalie vor, der Diabetes insipidus, bei der riesige Mengen eines höchst verdünnten, sonst normalen Harnes abgeschieden werden. Wie Erich Meyer[3]) gezeigt hat, besteht diese Störung darin, daß die Niere zwar alle Stoffe abscheiden, aber die Konzentrationsarbeit nicht mehr vollbringen kann. Bei der Schrumpfniere mit ihrem dünnen, vermehrten Harn liegt wohl ähnliches vor. — Daß diese Konzentrationsarbeit nicht die einzige Arbeit der Niere ist, sondern daß anderes, also die Absonderung von Harn ohne Konzentrierung, Arbeit macht, davon spreche ich noch.

7. Lymphbildung.

Hier versagen unsere Kenntnisse, weil die technische Möglichkeit der Untersuchung versagt. Denn eine Flüssigkeitsmenge, die zur Untersuchung ausreicht, können wir ja erst aus den großen Lymphgefäßen erhalten. Was in ihnen strömt, ist aber nicht die ursprünglich aus dem Blute hervorgegangene Flüssigkeit, sondern der Rest der Gewebsflüssigkeit, nachdem sie die Gewebszellen umspült und ihre Bestandteile mit ihnen ausgetauscht hat. Das erste Sekret der Kapillaren können wir gar nicht untersuchen. Asher[4]) der in den letzten Jahren die Lymphbildung hauptsächlich studierte, hat denn auch die Frage nach der aktiven Beteiligung der Kapillarwand ganz ausgeschaltet und betont lediglich, daß die Lymphe ein Produkt der Arbeit der Organe sei.

8. Die eigentlichen Drüsen. Von der Bildung der spezifischen Bestandteile soll hier natürlich nicht die Rede sein, sondern ich will Ihnen

---

[1]) F. Botazzi u. R. Onorato. Archiv f. (Anat. u.) Physiol., 1906, 205; V. de Bonis, ibid., 1906, 271. — [2]) R. Magnus, l. c., 1906. — [3]) E. Meyer, Münchener Habilitationsschrift, 1905; Deutsches Archiv f. klin. Medizin, **83**, (1905); bestätigt von F. Seiler, Zeitschr. f. klin. Medizin, **61**, 1 (1907). — [4]) Vgl. Anm. 3 auf S. 302.

nur aufzählen, wie außerordentlich verschieden die osmotischen etc. Verhältnisse hier liegen können.

Es werden sezerniert:

a) Fast reines Wasser mit einem minimalen Gehalt an Kochsalz und an sonstigen Bestandteilen: Schweißdrüsen.

b) Eine Chlornatriumlösung, deren Salzgehalt erheblich unter dem des Blutes liegt, die außerdem wechselnde, aber immer sehr kleine Mengen von Eiweiß enthält: der Speichel der serösen Speicheldrüsen.

c) Flüssigkeiten, deren Salzgehalt und infolgedessen deren osmotischer Druck dem des Blutserums gleicht, die aber nur minimale Spuren von Eiweiß und anderen organischen Substanzen enthalten: Zerebrospinalflüssigkeit, Kammerwasser. Schädigende Eingriffe lassen beim Kammerwasser den Eiweißgehalt sofort in die Höhe gehen, also die spezifischen Eigenschaften des Sekretes undeutlicher werden.[1])

d) Eine Flüssigkeit vom osmotischen Druck des Blutserums, in der aber das Chlornatrium durch die äquivalente Menge Chlorwasserstoffsäure ersetzt ist: der Magensaft.[2]) Neben der Salzsäure enthält der Magensaft Fermente, Eiweiß und Nukleinsäure, die aber von anderen Zellen abgesondert werden (S. 51). Das Sekret der Belegzellen ist vielleicht reine Salzsäure von 0·56%.

Auch das stark saure Sekret der Schnecke Dolium galea dürfte nach den vorliegenden Analysen dem Blute des Tieres etwa isotonisch sein.

e) Eine Flüssigkeit vom osmotischen Druck des Blutserums, in der ein erheblicher Teil des Chlornatriums durch Natriumkarbonat, vielleicht auch durch die Karbonate anderer Basen ersetzt wird: der Pankreassaft.[3]) Nebenher sind wechselnde Mengen von Eiweiß, Nukleinsäure und Fermenten vorhanden.

f) Eine Flüssigkeit vom osmotischen Druck des Blutserums, in der ein kleinerer Teil des Chlornatriums durch Alkalikarbonat ersetzt ist: der Darmsaft.[4]) Nebenher sind Eiweiß, Nukleinsäure und Fermente vorhanden.

g) Eine Flüssigkeit vom osmotischen Druck des Blutserums, in der dessen Salze ganz oder teilweise durch die Alkalisalze der Gallensäuren ersetzt sind: die Galle.[5]) Eiweiß fehlt, tritt aber bei Schädigung des sezernierenden Epithels sofort auf.[6])

[1]) Th. Leber, Zirkulations- u. Ernährungsverhältnisse des Auges; Gräfe-Sämischs Handbuch d. Augenheilkunde, 2. Aufl., I. Teil, Kapitel XI, S. 207 (1903); K. Wessely, Ergebnisse d. Physiol., **4**, 565 (1905). — [2]) H. Friedenthal, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1900, S. 181. — [3]) L. A. E. de Zilwa, Journ. of Physiology, **31**, 230 (1904). — [4]) H. J. Hamburger u. J. Hekma, Journ. de Physiol. et de Path. gener., **4**, 805 (1902). — [5]) J. Bernstein, Pflügers Arch., **109**, 307 (1905). — [6]) L. Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chem., **40**, 182 (1903).

h) Eine Flüssigkeit vom osmotischen [1]) Druck des Blutserums, in der ein Teil der Salze durch Milchzucker, außerdem ein Teil des Natriums durch Kalium [2]) ersetzt ist: die Milch. Nebenher treten in Emulsion Kasein, Fett und Kalziumphosphat auf.

Meine Herren, Sie sehen die verschiedensten Fälle hier verwirklicht, und wenn wir die Physiologie der Wirbellosen erst besser kennen werden, so werden wir vermutlich noch eine Menge von abweichenden Beobachtungen machen können. Gemeinsam ist vielen Körperflüssigkeiten, daß bei sehr wechselnder Zusammensetzung sie doch dem Blute isotonisch sind, daß also osmotische Druckgefälle offenbar tunlichst vermieden sind. So stellt sich auch im Darm, wie erwähnt, nach Einführung stark hyper- oder hypotonischer Lösungen sehr bald ein osmotisches Gleichgewicht her, und dasselbe geschieht, wenn auch auf ganz anderem Wege, wenn nichtisotonische Lösungen in die Bauchhöhle gelangen.[3]) In entsprechender Weise gleicht sich bei den wirbellosen Meeresbewohnern jeder Druckunterschied zwischen dem Meerwasser und zwischen ihrer Leibeshöhlenflüssigkeit sofort durch Diffusion oder Osmose aus.[4]) Allgemein ist diese Gesetzlichkeit freilich nicht: bei den meerbewohnenden Knochenfischen [4]) und bei den Süßwassertieren [4]) bestehen die größten Druckunterschiede, die nicht ausgeglichen werden, und Schweiß, Speichel und Harn beweisen, daß auch der Warmblüterorganismus große Druckdifferenzen erzeugen und ertragen kann. Die wandernden Knochenfische, Lachse und Aale, leben bald in fast reinem Wasser, bald in einem Medium von 3—4% Chlornatrium und haben trotzdem stets den gleichen osmotischen Druck in ihrem Blute, und die Niere kann aus dem Blute von einer Gefrierpunktserniedrigung von —0·6° sowohl Harne von —0·18° wie Harne von —4·9° C machen.[5])

Bisher war immer nur von der Bewegung von Flüssigkeiten und von festen Körpern die Rede, die in Flüssigkeiten gelöst sind. Außerdem aber hat im Tierkörper noch ein lebhafter Gasaustausch statt. Das Blut gibt in den Lungen Kohlendioxyd ab und nimmt Sauerstoff auf, um sich umgekehrt in den Geweben mit Kohlendioxyd zu beladen und Sauerstoff zu verlieren. Auch Azeton, Schwefelwasserstoff, Kohlenoxyd und andere Gase passieren die Kapillar- und Epithelwände. Nun erfolgt der Durchtritt dieser Gase durch wassergetränkte Membranen mit solcher Leichtigkeit, daß man früher meist ein rein physikalisches Durchdiffundieren durch die Membranen durch nach dem Orte des geringsten Druckes hin angenommen

---

[1]) E. Overton, Nagels Handb. d. Physiol., **2**, 881 (1907). — [2]) G. v. Bunge, Lehrb. d. physiol. Chem.; E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **26**, 487 (1898); **27**, 356 (1899). — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **37**, 443 (1898). — [4]) L. Frédéricq, Bull. de l'Acad. de Belgique, Cl. des Sciences, 1901, 428; Bottazzi, vgl. S. 306. — [5]) H. Dreser, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **29**, 303 (1892).

hat. Bohr[1]) und Haldane und Smith[2]) haben indessen im Blute erheblich höhere Sauerstoffspannungen beobachtet als in der Alveolarluft, so daß jedenfalls für den Übergang des Sauerstoffes aus der Lungenluft ins Blut eine einfach physikalische Diffusion durch die Lungenwand nicht angenommen werden kann. Die Lunge muß nach diesen Versuchen vielmehr Sauerstoff aktiv ins Blut sezernieren. Die Sekretion scheint allerdings von der Gasspannung des Sauerstoffes in der Lungenluft abhängig zu sein, aber daneben wird sie von der Intensität des Stoffwechsels bestimmt und vom Nervensystem reguliert, sie ist eine wirkliche Arbeitsleistung der Epithelien. Auch für die Kohlensäurebewegung hat sich bei Amphibien und Warmblütern ähnliches beobachten lassen[3]), und mit aller Deutlichkeit läßt sich eine aktive Sekretion von Sauerstoff durch bestimmte Epithelzellen bei der Schwimmblase der Fische demonstrieren.[3]) Also auch bei der Bewegung der Gase keine Durchlässigkeitsschwankungen, sondern vom Protoplasma veranlaßte Bewegung.

Meine Herren! Wir haben also bei den einzelnen untersuchten Membranen immer bestimmte, für jede Zellart charakteristische Verhältnisse gefunden. Gemeinsam ist allen Organen, daß entweder das nicht geschieht, was geschehen würde, wenn die durch eine Membran getrennten Flüssigkeiten aneinandergrenzten, oder daß irgend etwas geschieht, für das in den Eigenschaften der Flüssigkeiten keine Ursache vorliegt. Mit anderen Worten, bei allen diesen Flüssigkeits- und Stoffbewegungen wird mechanische oder auch osmotische Arbeit aufgewandt. Sie muß aus einer Energieform gebildet werden, die nicht mechanische oder osmotische Energie ist. Das Protoplasma erzeugt eine neue Energieform, und das kann es nur in der Weise tun, in der es sich überhaupt seine Energie erzeugt, durch Oxydation von Nahrungsstoffen. In einer sezernierenden Drüse muß also die Verbrennung gesteigert sein und das läßt sich denn auch beobachten. Zunächst ist der Blutstrom zu den tätigen Drüsen vermehrt: aus einer angeschnittenen Vene der Speicheldrüsen tropft in der Ruhe langsam venöses Blut; wird die Drüse gereizt, so schießt hellrotes Blut im Strahle hervor[4]); die tätige Niere schwillt durch vermehrten Blutzufluß stark an[5]), beim Pankreas konnten Kühne und Lea[6]) die reichliche Durchblutung unter dem Mikroskop sehen, beim Magen und Darm ist der Unterschied zwischen Ruhe

---

[1]) C. Bohr, Zusammenfassung in Nagels Handbuch der Physiologie, Bd. I, 142 ff., 1905. — [2]) J. Haldane u. J. L. Smith, Journ. of Physiology, **20**, 497 (1896); **22**, 231 (1897); J. L. Smith, ibid., **22**, 307 (1897); **24**, 19 (1899). — [3]) Nach C. Bohr, Nagels Handbuch der Physiologie, I, 160 ff. (1905); C. Bohr, 7. internationaler Physiologenkongreß 1907; Zentralbl. f. Physiologie, **21**, 367 (1907). — [4]) Cl. Bernard. — [5]) R. Magnus l. c., Anm. 3, S. 301. — [6]) W. Kühne u. A. S. Lea, Untersuchungen a. d. physiol. Institut Heidelberg, **2**, 448 (1878).

und Tätigkeit schon makroskopisch sichtbar. Zweitens ist der Lymphstrom aus den Organen vermehrt, wenn Leber[1]), Darm[1]), Speicheldrüsen[1, 2, 3]), Pankreas[4]) tätig sind. Drittens sind der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe bei den tätigen Drüsen auf das Mehrfache gesteigert, und auch der resorbierende Dünndarm verbraucht mehr Sauerstoff und wird stärker durchblutet als der leere.[5]) Das läßt sich schon am Gesamtorganismus erkennen, indem die Kohlensäureausscheidung eines ösophagotomierten Hundes durch die Scheinfütterung deutlich steigt[6]), besonders schön haben es aber an den freigelegten Speicheldrüsen[7]), dem Pankreas[8]) und der Niere[9]) Barcroft[7]), Barcroft und Starling[8]) und Barcroft und Brodie[9]) gezeigt.

Zumal die tätige Niere hat einen riesigen Sauerstoffverbrauch, der mehr als ein Zehntel des Gesamtverbrauches des Körpers betragen kann. Da wir bei der Niere, wie ich Ihnen schon sagte, die osmotische Arbeit messen können, die für die Bildung des Harnes erforderlich ist, so können wir auch feststellen, daß die osmotische Arbeit nicht die einzige Leistung der Niere ist, daß ihre Gesamtarbeit größer ist, als es allein die osmotische Umwandlung erforderte. Vermutlich bedingt der Wassertransport von einer Stelle zur anderen eine erhebliche Arbeit. Die Tätigkeit des Darmes scheint weniger Sauerstoff zu kosten.

Welche Stoffe die Energiequelle der Drüsen bilden, das wissen wir leider bisher nicht. Doch ist die Arbeit der Verdauungsdrüsen ebensowenig mit einer höheren Stickstoffausscheidung im Harne verbunden, wie die der Muskeln.[10])

Resorption und Sekretion werden also von den lebenden Zellen ausgeführt. Durch welchen Mechanismus das aber geschieht, davon sind wir sehr wenig unterrichtet. Bei den Zellen des Pankreas, der Speicheldrüsen und einer Reihe verwandter Drüsen kennen wir durch die Untersuchungen von Heidenhain[11]), Kühne und Lea[12]), Noll[13]) und Metzner[14]) das mikroskopische Bild der Sekretion. Im ruhenden Zustande ist der dem

---

[1]) L. Asher, l. c., S. 302. — [2]) H. J. Hamburger, Zeitschr. f. Biol., **30**, 143 (1894). — [3]) F. A. Bainbridge, Journ. of Physiol., **26**, 79 (1900). — [4]) F. A. Bainbridge, Journ. of Physiol., **32**, 1 (1904). — [5]) T. G. Brodie, W. C. Cullis a. W. D. Halliburton u. T. Brodie a. H. Vogt, 7. internationaler Physiologenkongreß 1907. — [6]) O. Cohnheim, Archiv f. Hygiene, **57**, 401 (1906). — [7]) J. Barcroft, Journ. of Physiology, **25**, 265 (1900); **27**, 31 (1901). — [8]) J. Barcroft u. E. H. Starling, Journ. of Physiology, **31**, 491 (1904). — [9]) J. Barcroft a. T. G. Brodie, Journ. of Physiology, **32**, 18 (1904); **33**, 52 (1905). — [10]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **46**, 9 (1905); Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906); W. Röhl, Pflügers Archiv, **118**, 547 (1907). — [11]) R. Heidenhain, Hermanns Handb. der Physiologie, V, 1, 1883. — [12]) W. Kühne und A. S. Lea, Untersuchungen aus dem physiologischen Institute Heidelberg, **2**, 448 (1878). — [13]) A. Noll, Ergebnisse der Physiologie, **4**, 84 (1905). — [14]) R. Metzner, Nagels Handbuch der Physiologie, II, 899 (1907).

Drüsenlumen zugewandte Teil der Zelle mit eigentümlichen Granulis vollgestopft und im Laufe der Sekretion werden diese Granula aufgelöst und verschwinden, gehen offenbar in das Sekret über. Von der Rückseite der Zelle her werden die Granula schon während der Sekretion und in der darauffolgenden Ruheperiode wieder ergänzt. Dieser Verlauf ist ein durchaus gesetzmäßiger, die Granula sind nicht etwa Kunstprodukte, sondern man kann sie auch an der frischen, beim Pankreas sogar in der lebenden Zelle sehen. Aber so interessant diese Bilder sind, sie lassen uns doch offenbar nur einen bestimmten Teil des Sekretionsvorganges, die Bildung der spezifischen Sekretbestandteile erkennen. Die Drüsen, bei denen man den Vorgang der Granulabildung und Granulalösung sehen kann, enthalten in ihrem Sekrete Fermente und außerdem alle Eiweiße und Nukleinsäure, die anscheinend immer als Begleiter der Fermente abgesondert werden. Diese Körper dürften in den Granulis zu vermuten sein. Aber daneben tun die betreffenden Drüsenzellen ja noch anderes, vor allem erzeugen sie Triebkräfte, erzeugen einen Wasserstrom, der die Granula und andere Stoffe erst mitnimmt. Mit welchen Mitteln diese Triebkräfte erzeugt werden, dafür bieten die mikroskopischen Bilder keinen Anhalt und bei den Zellen, die kein Eiweiß und keine Fermente absondern, bei den Salzsäure sezernierenden Zellen des Magens, bei den Epithelien der Niere und des Darmes, läßt sich bei der mikroskopischen Beobachtung überhaupt nichts für die Funktion Verwertbares erkennen. Höchstens konnten bei der Niere Heidenhain und Biberfeld[1]) durch Farbstoffversuche den Ort der Ausscheidung feststellen. Weiterhin wissen wir nicht, ob in Wasser gelöste Stoffe — um solche handelt es sich ja bei jeder Sekretion und Resorption — diffus mit einem Wasserstrom die Zellen durchsetzen oder ob sie, dauernd von dem Protoplasma getrennt, etwa in Vakuolenform die Zelle durchwandern — dafür könnten zukunftsreiche Beobachtungen von G. Schmidt[2]) sprechen.

Dagegen können wir von jedem tierischen Flüssigkeitstransport etwas mit Sicherheit sagen, das wie nichts anderes die ausschließliche Bedeutung der lebenden Zelle beweist, und das ist, daß er immer nur auf einen bestimmten, für das betreffende Organ charakteristischen Reiz erfolgt. Der Reiz kann ein Nervenreiz oder ein Reiz durch einen besonderen chemischen Körper sein, er kann auch wohl durch die Zusammensetzung des Blutes gegeben werden, immer aber, dahin will ich mich zusammenfassen, liegt bei der tierischen Sekretion und Resorption nicht ein durch physikalische Kräfte bedingter Wasserstrom oder Stoffaustausch vor.

[1]) J. Biberfeld, Pflügers Arch., **105**, 308 (1904). — [2]) G. Schmidt, Pflügers Arch., **113**, 512 (1906).

in den das Protoplasma regulierend eingreift, sondern in allen Fällen erzeugt das Protoplasma die Bewegung überhaupt erst, die Sekretion und Resorption sind, wie ich noch einmal betonen möchte, Erscheinungen, die nur mit der Kontraktilität verglichen werden können.

Das klassische Beispiel für die Tätigkeit der Drüsen auf Reize sind die Speicheldrüsen. Ludwig entdeckte, daß sie durch Nervenreizung und nur durch diese zur Sekretion gebracht werden. Ich habe Ihnen früher davon gesprochen, wie die Entdeckungen Heidenhains und Pawlows die Innervation der Speicheldrüsen zu einem der fesselndsten Abschnitte der ganzen Physiologie gemacht haben. Für die übrigen Verdauungsdrüsen hat dann Pawlow gezeigt, wie sie nie spontan, sondern immer nur auf bestimmte Reize sezernieren, und wie ihre Tätigkeit quantitativ und qualitativ, durch ganz bestimmte Reize aufs feinste reguliert ist. Die Erregung der Drüsenzellen erfolgt in vielen Fällen durch das Nervensystem, aber sie kann, wie Bayliss und Starling[1]) entdeckt haben, auch auf dem Blutwege durch bestimmte chemische Körper erfolgen, die sie[2]) Hormone genannt haben. Ob nun diese Hormone durch Vermittlung der in der Drüse gelegenen Nerven und Nervenzentren wirken, oder ob sie die sezernierenden Zellen direkt anpacken, das wissen wir nicht. Magen und Pankreas haben sowohl spezifische Nerven wie spezifische Hormone, die Speicheldrüsen und Schweißdrüsen haben anscheinend nur Nerven, die Milchdrüse wird durch ein Hormon zum Wachsen gebracht, ihre Sekretion erfolgt durch Nervenreiz, von anderen Sekretionen kennen wir heute den Zusammenhang noch nicht.

Aber wie steht es nun mit den Reizen für die Darmresorption und die Nierensekretion? Die ältere Physiologie konnte diese Frage gar nicht aufwerfen, und seit wir die entscheidende Bedeutung der lebenden Zellen für beide Vorgänge kennen, ist an sie noch kaum herangetreten worden. Um die Tätigkeit der Organe unter natürlichen Bedingungen, bei erhaltenem Nerveneinfluß zu studieren, darf man nicht in der früheren Weise am narkotisierten oder schwer geschädigten Tiere vivisezieren, man muß die Versuche anstellen, wie Pawlow es bei den Verdauungsorganen getan hat, und das ist bisher planmäßig nicht geschehen, so daß wir auf vereinzelte Tatsachen angewiesen sind. Die Tätigkeit der Niere scheint von dem Verhalten der Wasser- und Salzreservoire abzuhängen und bei Kopfverletzungen beim Menschen, nach Verletzung ganz bestimmter Gehirnteile beim Tiere hat man die Sekretion eines reichlichen, verdünnten Harnes

---

[1]) W. M. Bayliss u. E. H. Starling, Zentralbl. f. Physiol., **15**, 23 (1902); Journ. of Physiology, **28**, 325 (1902); **29**, 174 (1903). — [2]) Dieselben, Ergebnisse der Physiologie, **5**, 664 (1906).

gesehen[1]), so daß an der Möglichkeit der nervösen Beeinflussung der Niere wohl nicht zu zweifeln ist. Beim Dünndarm ist bekannt, daß eine nach Vella isolierte Darmschlinge schneller resorbiert als eine Darmschlinge bei einem narkotisierten Tiere. Auch Durchschneidung der Mesenterialnerven scheint die Resorption zu verlangsamen.[2]) Und endlich drängen Beobachtungen am Menschen dazu, eine Beeinflussung der Resorption durch äußere Einflüsse anzunehmen: bekanntlich wirkt Alkohol zu verschiedenen Tageszeiten, vormittags oder abends, bei oder nach dem Essen sehr verschieden. Der Pylorusreflex kann nicht die Ursache sein; vermutlich resorbiert der Darm schneller, wenn er die Zufuhr „erwartet", als wenn der Organismus satt ist. — Sie sehen, diese Abhängigkeit ist eine lohnende Aufgabe künftiger Forschung, die hoffentlich bald gelöst wird.

Nach diesen ganz allgemeinen Ausführungen nun noch einige Worte über das Organ, das uns in der Ernährungslehre am meisten beschäftigt, über den Dünndarm und die Resorption der Nahrung. Diese Resorption erfolgt ganz überwiegend im Dünndarm. Heile[3]) hat Hunde, Macfadyen, Nencki und Sieber[4]), Honigmann[5]) und Schmidt[6]) haben Menschen mit Fisteln in der Ileozökalgegend beobachtet und sie haben dabei gesehen, daß erstens fast alle Nahrung, die überhaupt aufgesogen wird, schon im Dünndarm zur Resorption gelangt, und daß zweitens auch die vielen Liter Verdauungssekrete, die vom Magen, von der Leber, dem Pankreas und dem Dünndarm abgesondert werden, so gut wie vollständig schon wieder resorbiert sind, ehe der Speisebrei den Blinddarm erreicht. Diese reichliche Resorption ist, wie Sie gehört haben, eine Funktion des lebenden Darmepithels und kommt in der Hauptsache durch den Wasserstrom zustande, den das Epithel in der Richtung vom Lumen nach dem Blute hin erzeugt und der mitnimmt, was in dem Wasser gelöst ist.

Die Resorption erfolgt am schnellsten, wenn der von der Darmwand erzeugte Wasserstrom nichts zu transportieren hat, das heißt wenn destilliertes Wasser im Darm ist. Im Dünndarm von Hunden[7]) wurden von 40 und 55 cm^3, durch die der Darm gerade gefüllt wird, in 15 Minuten je 32 cm^3 resorbiert. Reines Wasser läuft schnell in reichlichen Schüssen durch den Magen in den Darm und wird dort ebenso schnell aufgesogen.

---

[1]) C. Eckhard, Zeitschr. f. Biologie, **44**, 407 (1903); R. Finkelnburg, Deutsches Arch. f. klin. Med., **91**, 345 (1907). — [2]) Leubuscher u. A. Tecklenburg, Virchows Arch., **138**, 364 (1894); C. Fleig, Arch. générales de Médecine, **80**. Année, T. I, 1473 (1903). — [3]) B. Heile, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Medizin und Chirurgie, **14**, 474 (1905). — [4]) A. Macfadyen, M. Nencki u. N. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **28**, 311 (1891). — [5]) G. Honigmann, Arch. f. Verdauungskrankh., **2**, 296 (1896). — [6]) Ad. Schmidt, Archiv f. Verdauungskrankh., **4**, 137 (1898). — [7]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie, **39** (1899).

Die Resorption ist um so langsamer, je konzentrierter die zu untersuchende Lösung ist. So resorbierte eine Vella-Fistel am Hunde[1]) von einer Traubenzuckerlösung von:

in 25 Minuten		in 40 Minuten	
2·3%	55 cm^3	2·3%	71 cm^3
4·4%	43 „	4·3%	43 „
5·5%	23 „	5%	33 „

Nach Versuchen an demselben Hund dürfte der gesamte Dünndarm mindestens 20 *g* Traubenzucker in der Stunde aufsaugen können. Führt man Peptonlösungen in den Darm ein, so vermag er in einer Stunde den Tagesbedarf des Tieres zu resorbieren.[2])

In welcher Form die einzelnen Bestandteile unserer Nahrung resorbiert werden, das habe ich Ihnen in den betreffenden Kapiteln über die Verdauung der Eiweißkörper, der Kohlehydrate, der Nukleinsäure etc. auseinandergesetzt, und ich werde noch einiges hinzuzufügen haben, wenn wir die Aufnahme der Salze, speziell des Eisens besprechen. Im wesentlichen hängt die Resorption ja davon ab, welche Fermente vorhanden sind und wie weit diese die Nahrungsstoffe verändern und abbauen können. Aber um das Ziel der Verdauung, die Spaltung der Nahrungsstoffe in relativ einfache Bausteine, zu erreichen, dazu dienen noch bestimmte Regulationen in der Resorptionsfähigkeit des Dünndarmepithels, das ganz unabhängig von physikalischen Gesetzmäßigkeiten einzelne Stoffe sehr leicht eindringen läßt, anderen nahe verwandten den Eintritt versagt.

Am deutlichsten sind die Unterschiede bei den Zuckerarten. Wir haben früher gesehen, daß die ganze Kohlehydratverdauung dazu führt, daß alle Zuckerarten vor ihrer Aufnahme ins Blut zu Monosacchariden werden; Disaccharide, die ungespalten ins Blut gelangen, werden als solche mit dem Harn entleert. Offenbar im Zusammenhange damit zeigt die Darmwand ein eigentümliches Verhalten, dessen Bedeutung klar, dessen Zustandekommen aber freilich ganz unaufgeklärt ist: es sind nämlich die einfachen Zuckerarten sehr leicht, die Doppelzucker dagegen überhaupt nicht oder sehr schwer resorbierbar.[3]) Dabei sind die Löslichkeiten der einfachen und der Doppelzucker gleich, die Diffusionsgeschwindigkeiten fast gleich und auch in den anderen physikalischen Konstanten besteht kein Unterschied. Bringt man, wie dies Reid[3]) getan hat, in eine normale Darm-

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **36**, 135 (1897). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **36**, 16 (1902). — [3]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **38**, 16 (1899); W. Reid, Journ. of Physiology, **26**, 427 (1901); F. Röhmann, Pflügers Arch., **41**, 411 (1887).

schlinge ein Gemenge von Glukose und Maltose, so wird, ganz entgegen den physikalischen Eigenschaften der beiden Zucker, nur die Glukose resorbiert, die Maltose bleibt zurück, um erst in dem Maße, wie sie gespalten wird, aufgesogen zu werden. Bei geschädigtem Epithel verschwindet der Unterschied. Ja, nicht einmal die einfachen Zucker, die sich doch nur durch ihre sterische Anordnung unterscheiden, sind gleich gut resorbierbar, sondern die natürlich vorkommenden passieren den Darm deutlich schneller als die nur künstlich dargestellten.[1]) Das Verhalten der Darmwand zu den Doppelzuckern gewinnt eine besondere Bedeutung beim Milchzucker. Maltose und Rohrzucker werden durch stets vorhandene Fermente hydrolysiert, das Milchzucker spaltende Ferment, die Laktase, fehlt dagegen allen Nichtsäugern und vielen erwachsenen Tieren und Menschen, die nicht an Milchzuckergenuß gewöhnt sind (vgl. Vorlesung 7 und 10). Bei ihnen kann der Milchzucker nicht resorbiert werden, Milchzuckerlösungen wirken bei ihnen stark abführend.[2])

Die Fette, vermutlich auch das ihnen so nahe stehende Lezithin, vermag der Darm als solche nicht zu resorbieren, sondern nur wenn sie gespalten und dann durch Alkali und Galle in wässerige Lösung gebracht sind. Mit seiner Einstellung auf die Resorption wässeriger Lösungen ist also dem Darm die nach Overton allgemein verbreitete Fähigkeit, Lipoide aufzuspalten, verloren gegangen.

Bei der Eiweißresorption werden normalerweise, wie Sie früher gehört haben, die Aminosäuren resorbiert; der Darm scheint für sie außerordentlich leicht permeabel zu sein, da die Aufsaugung des verfütterten Stickstoffes nach vielen Erfahrungen ganz in demselben Tempo erfolgt, in dem der Speisebrei den Dünndarm erreicht. Peptone werden vermutlich vor und während der Resorption durch das in der Darmwand reichlich vorhandene Erepsin gespalten. Doch sprechen die Erfahrungen von Nolf[3]) und von Borchardt[4]) dafür, daß kleine Mengen bei reichlicher Zufuhr auch ungespalten die Darmwand passieren können. Ja, der Dünndarm vermag sogar, wie Voit und Bauer[5]), Heidenhain[6]), Friedländer[7]) und Reid[8]) gezeigt haben, natives, kolloidales Eiweiß, das also durch andere Membranen gar nicht diffundieren kann und keinen osmo-

---

[1]) J. Nagano, Pflügers Archiv, **90**, 389 (1902). — [2]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biol., **38**, 16 (1899); W. Röhl, Deutsches Archiv für klinische Medizin, **83**, 523 (1905). — [3]) P. Nolf, Bull. de l'Acad. de Belgique, Classe des Sciences, 1903, 1129 u. 1149; 1904, 153. — [4]) L. Borchardt, Zeitschr. f. physiol. Chem., **51**, 506 (1907). — [5]) C. Voit und J. Bauer, Zeitschr. f. Biol., **5**, 536 (1869). — [6]) R. Heidenhain, Pflügers Archiv, **56**, 579 (1894). — [7]) G. Friedländer, Zeitschr. f. Biol., **33**, 264 (1896). — [8]) E. W. Reid, Philosophical Transactions Ser. B., Vol. 192, 211 (1900).

tischen Druck ausübt, zu resorbieren. Allerdings erfolgt diese Resorption recht langsam; wenn man Blutserum in eine Darmschlinge einführt, so verschwinden Wasser und Salze schnell und das Eiweiß bleibt zunächst als ein schmieriger Belag an der Darmwand zurück; schließlich wird es aber doch noch, und bei dem Mangel an Fermenten zweifellos als solches resorbiert. Diese Resorption eines Kolloids ist theoretisch interessant, praktisch spielt sie für die Resorption des Nahrungseiweißes, wie früher erwähnt (Vorlesung 13) kaum eine Rolle, vielleicht ist sie von Bedeutung für die Resorption des Eiweißes, das in den Verdauungssäften enthalten ist und von dessen Schicksalen wir bisher gar nichts wissen.

Häufig untersucht ist seit Heidenhain die Resorption anorganischer Salze, da man so am leichtesten eine Aufklärung über die Beziehungen zwischen Resorptionsgeschwindigkeit und den physikalischen Eigenschaften der zu resorbierenden Stoffe erhalten zu können hoffte. Höber[1]), Roth-Schulz und v. Körösy[2]) und andere haben die Resorption einer größeren Anzahl von Salzen beobachtet, ohne daß sich sichere Gesetzmäßigkeiten ergeben hätten. Der Darm resorbiert die untersuchten Salze, soweit sie nicht für das Epithel giftig sind, alle etwa gleich gut, nur einige von ihnen nehmen eine Sonderstellung ein, die mit ihren übrigen physikalischen Eigenschaften nichts zu tun hat, das Chlornatrium einerseits, die schwefelsauren Salze, das Mangan und einige andere auf der anderen Seite.

Das Chlornatrium wird besonders schnell resorbiert, schneller als die übrigen Chloride, Bromide usw., aber auch schneller als andere Natrium-, Kalium- usw. Salze. Die Ursache dieser besonders leichten Durchlässigkeit kennen wir nicht, aber sie hängt offenbar damit zusammen, daß das Chlornatrium unvergleichlich viel häufiger resorbiert wird als alle anderen Salze. Einmal ist es in der Nahrung der Tiere weit verbreitet, vor allem entsteht es ja aber beim Zusammentreten des Magensaftes und der anderen Verdauungssäfte im Darm. Ich habe Sie früher auf die großen Chlormengen hingewiesen, die im Magensafte vorübergehend das Blut verlassen, um größtenteils als Chlornatrium dahin zurückzukehren. Selbst wenn gar kein Kochsalz in der Nahrung aufgenommen würde, müßte der menschliche Dünndarm mindestens 13 *g* aus dem Körper stammendes Chlornatrium am Tage resorbieren.

Ganz auffallend schlecht werden im Gegensatz zum Chlornatrium alle schwefelsauren Salze resorbiert. Und die Sulfate sind nicht nur selbst von der Resorption ausgeschlossen, sondern sie halten ihr Lösungswasser im Darme fest und wirken auf diese Weise als Abführmittel. Schlecht resorbiert werden ferner

---

[1]) R. Höber, Pflügers Archiv, **74**, 246 (1899). — [2]) G. Roth-Schulz et de Körösy, Arch. internat. de Physiologie, **1**, 477 (1904).

die Fluoride, die aber stark giftig sind, in einigermaßen stärkerer Konzentration einen Flüssigkeitserguß hervorrufen und die Resorptionsfähigkeit auch für andere Stoffe schwer beeinträchtigen, was alles die Sulfate nicht tun.[1]) Schlecht resorbiert werden ferner die Kalksalze[2]), doch ist bei ihnen wegen der Ausscheidung von Kalk in den Darm die Beurteilung erschwert. Fast gar nicht resorbiert werden endlich Mangansalze[3]), während das dem Mangan so nahe stehende Eisen leichter resorbierbar ist als alle anderen Schwermetalle.

Über die Resorption von Fermenten[4]), Antitoxinen, präzipitogenen Substanzen, Präzipitinen etc. wissen wir noch äußerst wenig; Sekretin wird nicht resorbiert[5]), andere Hormone und ebenso Toxine wirken vom Darm aus in der Regel nicht, was an ihrer Nichtresorbierbarkeit, aber auch an anderen Dingen liegen kann.

Die Resorption im Dickdarm ist bisher kaum untersucht worden. Die Eindickung des Kotes auf seinem Wege vom Zökum zum After, sowie das Verschwinden auch der Reste von löslichen Kohlehydraten und Eiweißkörpern, die noch am Anfang des Dickdarmes vorhanden waren, beweist die Resorption von Wasser und allen möglichen wasserlöslichen Substanzen, doch scheint sie unbedeutend zu sein.

Neben seiner resorbierenden Tätigkeit und neben der Sekretion des Succus entericus hat nun der Darm noch eine weitere Funktion, er ist Ausscheidungsorgan, konkurriert also mit der Niere. Von dem, was in den Darm ausgeschieden wird, habe ich bei der Lehre vom Kot gesprochen, der in der Hauptsache Ausscheidungsprodukt des Darmes ist. Hier sei nur bemerkt, daß man im Kote, aber ebenso schon im Dünndarminhalt, wenn dessen Fortbewegung gestört ist, bedeutende Mengen von unlöslichen Salzen antrifft, hauptsächlichlich phosphorsauren Kalk, phosphorsaures Magnesium und Eisen, die aus dem Körper stammen, also die Darmwand von innen nach außen passiert haben müssen. In welcher Form das geschieht, ob sie als feste Körper transportiert werden, oder ob sie in Lösung ausgeschieden und erst jenseits der Darmwand ausgefällt werden, während ihr Lösungsmittel wieder resorbiert wird, das wissen wir noch gar nicht.

Und endlich sei eine letzte Eigenschaft des Dünndarmes erwähnt, daß er sich nämlich, unter freilich stark pathologischen Umständen, mit großen Quantitäten einer wässerigen, aus dem Körper stammenden Flüssigkeit füllen kann. Erstens geschieht dies, wenn man alle Mesenterialnerven durchschneidet:

---

[1]) Heidenhain, Cohnheim, l. c. — [2]) Fr. Voit, Zeitschr. f. Biol., **29**, 325 (1893). — [3]) R. Kobert, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **16**, 361 (1883). — [4]) J. Grober, Deutsches Arch. f. klin. Med., **83**, 309 (1905). — [5]) C. Fleig, Arch. génér. de Méd., 80. année, T. I, 1473 (1903).

dann sammelt sich im Dünndarm eine bedeutende Menge einer dünnen, wässerigen Flüssigkeit an, die anscheinend Darmsaft ist und die man als „paralytischen Darmsaft" bezeichnet.[1]) Läßt man das Tier längere Zeit am Leben, so verschwindet die Flüssigkeit wieder. — Zweitens füllt sich der Dünndarm prall mit einer wässerigen Flüssigkeit, wenn man bei einem Tier durch Einlaufen übergroßer Mengen von Kochsalzlösung eine schwere hyperämische Plethora hervorruft.[2]) Es sieht aus, als ob der Darm hier als Ausscheidungsort für Wasser diente; die Flüssigkeit ist nicht untersucht. — Endlich scheidet der Darm große Mengen dünner Flüssigkeit bei der Cholera uud anderen Infektionskrankheiten ab.

---

[1]) A. Hanau, Zeitschr. f. Biologie, **22**, 195 (1886); L. B. Mendel, Pflügers Archiv, **63**, 425 (1896); A. Falloise, Arch. internat. de Physiol., **1**, 261 (1904). — [2]) J. Cohnheim u. L. Lichtheim, Virchows Archiv, **69**, 106 (1877); R. Magnus, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., **42**, 250 (1899).

18. Vorlesung.

Das Wasser.

Meine Herren! Im vorigen Kapitel haben wir die Flüssigkeitsbewegungen im menschlichen und tierischen Organismus betrachtet, und wir sind davon ausgegangen, daß das Blut, die Lymphe und die Gewebsflüssigkeit wässerige Lösungen sind. Aber auch das lebendige Protoplasma besteht zum größten Teile aus Wasser. Für den Muskel ergeben verschiedene Bestimmungen einen Wassergehalt von durchschnittlich 78—79%, und da in dem Muskel ja noch festes Stützgewebe enthalten ist, so muß das eigentlich kontraktile Gewebe einen noch höheren Wassergehalt haben. In den drüsigen Organen ist relativ mehr Festes vorhanden, im embryonalen Organismus, in dem Stützgewebe, Skelett und Fettgewebe zurücktreten, der vielmehr in der Hauptsache aus lebenden Zellen besteht, steigt der Wassergehalt bis gegen 90%. Der Gehalt des Protoplasmas an Wasser dürfte demnach zwischen 80 und 90% liegen. Den durchschnittlichen Wassergehalt des Menschen geben H. Bischoff und Voit[1]) zu 60% an; magere Leute haben etwas mehr, fette relativ weniger Wasser im Körper. Über die Hälfte kommt auf die Muskeln. Der Wassergehalt des Körpers ist nicht zu allen Zeiten gleich, sondern er schwankt nicht unerheblich, was sich aber in stärkerem Maße weder auf die Blutflüssigkeit erstreckt, noch auf das eigentliche Protoplasma, sondern nur auf bestimmte „Wasserreservoire“, von denen ich bald eingehend zu reden habe, deren Füllung oder Entleerung den Wassergehalt des Körpers stark beeinflußt.

Die Zufuhr des Wassers zum Körper erfolgt 1. durch Trinken, 2. durch Aufnahme von Wasser in den festen Speisen, 3. durch Bildung des Wassers bei der Oxydation des Wasserstoffes der Nahrungsstoffe. Die Abgabe erfolgt 1. durch den Harn, 2. durch den Kot, 3. durch die Lunge als Dampf, 4. durch die Haut als Schweiß. Daneben besteht eine inter-

[1]) C. v. Voit, Hermanns Handbuch der Physiologie, VI, 1, S. 346 (1881).

-mediäre Wasserbewegung im Körper, die den Gesamtumsatz in der Regel bedeutend übersteigt und die in der Sekretion und nachherigen Resorption der Verdauungssäfte besteht. Ob endlich auch noch zwischen dem Blute und den Geweben und innerhalb der Gewebe, etwa zwischen den Zellen und der Gewebsflüssigkeit, ein lebhafter Wasseraustausch stattfindet, darüber wissen wir wenig. Die Lymphmenge, die durch den Ductus thoracicus ins Blut zurückströmt, scheint beim Menschen etwa 2—3 *l* im Tage zu betragen.[1])

Die Menge des im Tage vom Menschen in Speisen und Getränken aufgenommenen Wassers schwankt stark, da sie sehr wesentlich durch die produzierte Schweißmenge bedingt ist, also von der Muskelarbeit und der Außentemperatur abhängt. Forster[2]) gibt für Menschen, die unter normalen Bedingungen leben, bei mäßiger Beschäftigung 2215—3538 *g* Wasser im Tage an, wozu noch 288—468 *cm*³ aus oxydiertem Wasserstoff kommen. Vozarik[3]) gibt ähnliche Zahlen. Die zahlreichen Beobachtungen von Chittenden[4]) und Atwater und Benedict[5]) aus den letzten Jahren ergeben für die allerdings im Durchschnitt leichteren und vor allem magereren Amerikaner etwas niedrigere Zahlen, 1250—3000 *cm*³. Ja, bei sehr geringen Nahrungsmengen und geringer körperlicher Bewegung kamen bei Chittenden Zahlen von 600—900 *cm*³ im Tage vor. Bei vielen der hohen Zahlen darf nicht vergessen werden, daß sehr viele Getränke auch Genußmittel sind und daß daher die Flüssigkeitsaufnahme meist größer ist, als dem reinen Wasserbedarf des Körpers entspricht. Und Menschen, die z. B. an reichlicheren Biergenuß gewöhnt sind, scheinen auch bei Enthaltung vom Alkohol gewohnheitsgemäß noch einer stärkeren Wasserzufuhr zu bedürfen. Bei schwerer körperlicher Arbeit, zumal in der Hitze, wenn große Anforderungen an die physikalische Wärmeregulation gestellt werden, steigt die Wasseraufnahme auf viele Liter am Tage. Bei dem 6 Tage-Radfahrrennen haben Atwater und Sherman[6]) eine Wasseraufnahme von über 8 *l* pro Tag beobachtet, und bei Überanstrengungen in der Hitze mögen noch höhere Zahlen vorkommen. Bei Diabetes insipidus und bei den entsprechenden Erscheinungen nach Kopfverletzungen sind Wasseraufnahmen von mehr als 20 *l* pro Tag beobachtet worden, die der Organismus anstandslos verträgt.

Noch wichtiger für die Erkenntnis des Wasserumsatzes im Körper als diese Gesamtmengen sind Beobachtungen darüber, in wie kurzer Zeit

---

[1]) Nach O. Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chem., 5. Aufl., S. 214 (1904). — [2]) J. Forster, Zeitschr. f. Biologie, 9 (1873). — [3]) A. Vozarik, Pflügers Arch., **111**, 497 (1906). — [4]) R. H. Chittenden, Physiological Economy in Nutrition, New York 1905. — [5]) W. O. Atwater u. F. G. Benedict, U. S. Department of Agriculture, Office of Experiment Stations, Bull. Nr. 109 u. 136, S. 134. — [6]) W. O. Atwater u. H. C. Sherman, U. S. Department of Agriculture, Office of Experiment Stations, Bull. Nr. 98 (1901).

unser Organismus große Wassermassen aufnehmen kann. Sie alle wissen, welche Quantitäten von Wasser man bei starkem Durst hinunterstürzen kann, und Sie alle wissen von sich selbst oder von der Beobachtung anderer, daß die Bewältigung von 1—3 *l* Bier unter Umständen nur Minuten dauert. Was wird aus diesen Mengen? Wie Sie früher gehört haben, läuft reines Wasser, gleichgültig, ob es in den leeren oder in den gefüllten Magen kommt, schnell durch den Magen hindurch.[1]) Das Schicksal der einzelnen Getränke ist nicht genauer bekannt, aber die verdünnten, wasserreichen dürften sich kaum anders verhalten als das Wasser selbst; höchstens wird sich bei hohem Zuckergehalt die Resorption etwas verzögern. Von der Milch wird das Wasser mit Zucker und Salzen ebenfalls schnell resorbiert; auch dünne Suppen verlassen schnell den Magen; bei dicken Suppen und Breien kommt es im Magen wohl meist zu einer Schichtung, die das Wasser schnell übergehen läßt. Im Magen sammelt sich also nie Flüssigkeit an, und daß auch der Dünndarm immer wieder schnell leerresorbiert wird, das habe ich seinerzeit betont. Auch die größten Wassermengen, die der Organismus in kurzer Zeit aufnimmt, gelangen somit alsbald in die Säftemasse.

Aus der Säftemasse aber kann der Körper andrerseits in kurzer Zeit erhebliche Quantitäten Wasser entnehmen.

Von den Ausscheidungsarten des Wassers spielt die im Kote normalerweise eine geringe Rolle, man kann beim Menschen etwa 100 *g* pro Tag rechnen.[2]) Die Wasserausscheidung durch den Harn berechnet man auf 1200—1500 cm^3 im Durchschnitt. Sie ist im wesentlichen eine sekundäre, die einmal von dem Vorhandensein harnfähiger und diuretisch wirkender Substanzen abhängt und durch die das überschüssig aufgenommene Wasser aus dem Körper entfernt wird. Sie kann bei Bier- und Teegenuß auf mehrere Liter steigen, sie kann aber auch bei geringem Stickstoff- und Salzgehalt der Nahrung auf 466 cm^3 und weniger absinken[3]), und die Niere vermag auch, falls infolge Schwitzens wenig Wasser zur Verfügung steht, große Mengen von Salzen und von Harnstoff mit sehr wenig Wasser herauszubefördern. Wesentlich unabhängig von physiologischen Vorgängen des Körpers ist endlich auch die Wasserausscheidung durch die Lunge, die dadurch zustande kommt, daß die Einatmungsluft meist unter Körpertemperatur und nicht ganz mit Wasserdampf gesättigt ist, sich aber in der Lunge auf 37° erwärmt und bei ihrer ausgiebigen Berührung mit der feuchten Lungenoberfläche mit Wasserdampf nahezu

---

[1]) Vgl. Vorlesung 2; O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907. —[2]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biologie, **15**, 115 (1879); **42**, 261 (1901). — [3]) R. H. Chittenden, Physiological Economy in Nutrition, S. 28, New York 1905.

sättigt. Die Wasserausscheidung durch die Lunge hängt daher im wesentlichen vom Klima ab und geht nur bei Muskelarbeit infolge gesteigerter Lungenlüftung etwas in die Höhe. Man rechnet, daß beim Menschen durchschnittlich etwa 300 *g* Wasser im Tage durch die Lunge abdunsten. Für einen 6—7stündigen Marsch, bei dem 25 *km* mit Infanteriegepäck zurückgelegt werden, berechnen Zuntz und Schumburg[1]) die Wasserausscheidung durch die Lungen auf 108—274 *g*, je nach den atmosphärischen Verhältnissen. Bei Bergtouren mag sie noch höher sein; die Beeinflussung der Wasserdampfabgabe durch verminderten Barometerdruck in der Höhe, die man erwarten muß, ist bisher nicht bestimmt worden.

Dringende Bedürfnisse des Körpers erfüllt die Wasserausscheidung in den Verdauungssekreten und die im Schweiß. Die Wasserausscheidung in den Verdauungssekreten ist sehr viel höher, als man sie sich früher vorgestellt hatte. Ich habe Ihnen seinerzeit gesagt, daß der Mensch im Tage etwa 2 *l* Magensaft, mindestens $1^1/_2$ *l* Speichel, 1—$1^1/_2$ *l* Pankreassaft, 1 *l* Galle und recht beträchtliche Mengen von Darmsaft sezerniert, zusammen meist 6 *l* oder mehr Verdauungssäfte mit etwa 11 *g* Chlor. Wenn Sie überlegen, daß der Mensch nur 3 *l* Blutserum mit vielleicht 10 *g* Chlor besitzt, so sehen Sie, wie bedeutend die Anforderungen sind, die die Herbeischaffung dieser Wasser- und Salzmengen dem Organismus stellt. Allerdings zieht sich die Sekretion ja über viele Stunden hin und die Mengen von Wasser und Salzsäure, die in dem Magen ausgeschieden werden, kehren im Dünndarm immer bald wieder ins Blut zurück, immerhin kann man sich am Hunde leicht davon überzeugen, daß bei Durst, bei mangelndem Wassergehalt des Körpers die Sekretion empfindlich Not leidet; bei einem durstigen Versuchstiere kann man erleben, daß verfüttertes Fleisch im Magen nicht verflüssigt wird, sondern lange unverdaut liegen bleibt und dann wenig verändert den Pylorus passiert. Das Versiegen der Speichelsekretion bei starkem Durst kennen wir alle von uns selbst.

Aber die wichtigste Aufgabe des Wassers im Haushalte des Organismus ist seine Bedeutung für die physikalische Wärmeregulation, die bekanntlich darin besteht, daß bei drohender Steigerung der Körpertemperatur über ihre normale Höhe Wasser verdampft und dadurch — Verdunstungskälte — der Körper abgekühlt wird. Diese Wasserverdampfung geschieht auf der Haut, indem die Schweißdrüsen Schweiß absondern und dieser direkt auf der Haut oder auf der Oberfläche der Kleidung verdunstet. Um welche Mengen von Schweiß es sich dabei handeln muß, das kann uns eine einfache Rechnung zeigen. Um einen Berg von 500 *m* Höhe langsam und auf gebahntem Wege zu ersteigen, dazu braucht man etwa 600 Ka-

---

[1]) N. Zuntz u. Schumburg, Physiologie des Marsches, S. 202, Berlin 1901.

lorien, wovon nach Zuntz[1]) höchstens ein Drittel zu mechanischer Arbeit, der Rest zu Wärme wird. 400 Kalorien würden den menschlichen Körper, dessen spezifische Wärme etwas unter der des Wassers liegt, um 6—7° erwärmen, und um das zu verhindern, bedürfte es — die Verdampfungswärme des Wassers bei 37° zu 580 Kalorien pro 1 *kg* gerechnet — einer Verdunstung von 690 *g* Schweiß. Nun kann der menschliche Körper seine Wärmeabgabe, ehe er zur Wasserverdunstung schreitet, auch dadurch steigern, daß er seine Hautgefäße erweitert und so die Abgabe durch Leitung und Strahlung vermehrt. Bei kalter Außentemperatur kann er so einen sehr erheblichen Bruchteil der überschüssigen Wärme los werden. Aber im Sommer ist nur die Wärmeabgabe von den unbekleideten Teilen stärker steigerungsfähig, und das Minus an Schweiß gegenüber dem berechneten wird in der Regel dadurch mehr als ausgeglichen, daß ein Teil des Schweißes in der Kleidung stecken bleibt, und daß daher der bekleidete menschliche Körper, um eine bestimmte Wassermenge zu verdampfen, eine erheblich größere Wassermenge absondern muß. Selbst bei zweckmäßiger Kleidung wird der Mensch bei der Ersteigung einer Höhe von 500 *m* im Sommer mindestens die genannten 690 *g* Schweiß sezernieren, bei unzweckmäßiger aber noch unvergleichlich viel mehr.

Die Bedeutung unserer Kleidung für die Wärmeregulation und das uns hier interessierende Problem der Wasserdampfabgabe von der Haut kannte man ja natürlich längst durch die praktische Erfahrung, aber in exakter Weise verstehen gelehrt haben sie uns erst die Arbeiten Rubners[2]) und seiner Schüler, die jeder Mediziner eingehend studieren sollte. Sie enthalten eine Fülle von Beweismaterial dafür, wie in der Sommerwärme die nützliche Funktion der Kleidung, uns Wärmeschutz zu sein, sich in ihr Gegenteil verkehrt, wie die Entwärmung des menschlichen Körpers durch die Kleidung erschwert wird, wobei es natürlich gleichgültig ist, ob, wie in diesen Rubnerschen Versuchen, die Wärme durch hohe Außentemperatur erzielt oder vom Körper durch Muskelarbeit selbst erzeugt wird. Eine und dieselbe Versuchsperson gab bei Muskelruhe, aber hoher Luftwärme in der Stunde Wasser durch die Haut ab[3]):

	nackt	mit einem Wollhemd bekleidet
bei 30°	25 *g*	85 *g*
„ 31°	40 *g*	100 *g*
„ 32°	55 *g*	110 *g*
„ 33°	70 *g*	120 *g*
„ 34°	90 *g*	125 *g*

[1]) N. Zuntz, Löwy, Müller, Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen, Berlin 1906; A. Durig, Pflügers Arch., **113**, 289 (1906). — [2]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **15**, **23**, **25**, **26**, **27**, **29**, **31**, **32**, **38**; H. Wolpert, ibid., **26** u. **41**; A. Schattenfroh, ibid., **38**; E. Cramer, ibid., **30**. — [3]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **31**, 142 (1897).

In einer Versuchsreihe, bei der die Wirkung der Kleidung durch das thermisch gleichwertige Einfetten der Haut ersetzt wurde, fand Wolpert[1]) folgende Zahlen, die die Mehrproduktion von Schweiß über die Verdunstung heraus sehr deutlich erkennen lassen, trotzdem die Luft immer nur zur Hälfte mit Wasserdampf gesättigt war.

In einer Stunde wurden durch die Haut abgegeben:

	normal	eingefettet
30° C	132 *g*, davon 13 *g* nicht verdunstet	165 *g*, davon 51 *g* nicht verdunstet
35° C	243 *g*, „ 85 *g* „ „	351 *g*, „ 191 *g* „ „
39° C	393 *g*, „ 211 *g* „ „	437 *g*, „ 241 *g* „ „

Welche Ströme von Schweiß der Unglückliche vergießen muß, der unzweckmäßig gekleidet im Sommer Berge besteigt oder Rad fährt, das wissen Sie aus eigener Erfahrung. Die weißen Oberhemden oder die appretierten Futterstoffe unserer Kleidung versperren, wenn sie einmal naß geworden sind, der Luft und dem Wasserdampf den Durchweg; der abgesonderte Schweiß verdunstet nicht, verfehlt also seinen Zweck, die Haut befindet sich wie in einem Dampfbad und die Schweißdrüsen müssen aufs äußerste arbeiten, um keine Wärmestauung, keine Steigerung der Körpertemperatur zustande kommen zu lassen.

Wie die Muskelarbeit wirkt auch die Verdauungsarbeit und die Nahrungsaufnahme steigernd auf die Wärmeproduktion[2]) und damit bei hoher Außentemperatur auf die Schweißsekretion.[3]) Durch eine reichliche Mahlzeit kann die Schweißbildung beim Menschen um die Hälfte und mehr gesteigert sein.[4])

Folgende Tabelle gebe Ihnen eine Übersicht über die Wasserabgabe vom Körper unter verschiedenen Bedingungen:

Ruhe, 14°, bekleidet . . . 42 *g* Wasser pro Stunde (Haut + Atmung[5])
Ruhe, 25°, „ . . . 85 *g* „ „ „ („ + „ [5])
Ruhe, 37°, nackt . . . . 296 *g* „ „ „ („ + „ [5])

---

[1]) H. Wolpert, Arch. f. Hygiene, **41**, 306 (1902). — [2]) M. Rubner, Energieverbrauch bei der Ernährung. Leipzig 1902. — [3]) Vgl. auch Schwenkenbecher, Deutsches Arch. f. klin. Med., **79**, 29 (1904); G. Lang, ibid., **79**, 342 (1904), daselbst auch Beobachtungen über Schweißsekretion bei Krankheiten. — [4]) Schwenkenbecher und Tuteur, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **57**, 285 (1907). — [5]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **38**, 119 (1900).

Ruhe, 38°, nackt, fettleibige Versuchsperson . . . . 345 *g* Wasser pro Stunde (Haut + Atmung [1])
Ruhe, 20°, bekleidet, fettleibige Versuchsperson . . . . 108 *g* „ „ „ („ + „ [1])
Arbeit, 12°, bekleidet, fettleibige Versuchsperson . . . 363 *g* „ „ „ („ + „ [1])
Gewerbliche Arbeit (Schuhmacher), Zimmertemperatur 126 *g* „ „ „ („ + „ [2])
Gewerbliche Arbeit (Schreiber) 53 *g* „ „ „ („ + „ [2])
Ruhe, nüchtern, 27° . . . . . 31 *g* Wasser pro Stunde (nur Haut [3])
Ruhe, nach Eiweißaufnahme, 27° . 48 *g* „ „ „ („ „ [3])
Marsch von 24·75 *km* mit 27 *kg* Gepäck bei 16° C . 2069 *g* Schweiß [4])
„ „ 24·75 *km* „ 31 *kg* „ „ 14° C . 2451 *g* „ [4])
„ „ 24·75 *km* „ 22 *kg* „ „ 26° C . 3447 *g* „ [4])
Dauermarsch über 202 *km* in 26 Stund. 58 Min. bei 8° C 5618 *g* Schweiß + Atmung. [5])

Märsche von 20—22 *km* bei 2—5° . . 175—830 *g* Haut + Atmung [6])
800—900 *m* Steigung, unten 18, oben 9° C bei 6 Menschen 789—1692 *g* Schweiß. [6])
800—900 *m* Steigung, unten 15, oben 3° C bei 6 Menschen 119—759 *g* Schweiß. [6])
1150—1750 *m* Steigung, 6 Menschen, je 4 Märsche, 1231—2746 *g* Schweiß. [6])

Sie sehen daraus die gewaltigen Mengen Wasser, die der Körper unter Umständen im Schweiß abgibt. Die angeführten Zahlen sind sicher noch nicht die obere Grenze, sondern bei anstrengendem Bergsteigen in großer Hitze und strahlender Sonne werden in wenigen Stunden 4—5 *l* abgesondert. Andrerseits sehen Sie bei Ruhe und kühlem Wetter die Wasserausscheidung überhaupt auf sehr geringe Werte absinken und die Ausscheidung erfolgt dann wohl ausschließlich durch die Lunge. [7]) Die Haut ist kein Organ, mittelst dessen der Körper sich seines überschüssigen Wassers entledigt, reichliche Wasseraufnahme steigert die Schweißabsonderung nicht [8]), und selbst bei exzessiver Überschwemmung des Körpers mit Flüssigkeit, wenn die Niere

---

[1]) A. Schattenfroh, Arch. f. Hygiene, **38**, 93 (1900). — [2]) H. Wolpert, Arch. f. Hygiene, **26**, 68 (1896). — [3]) Schwenkenbecher und Tuteur, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **57**, 285 (1907). — [4]) N. Zuntz und Schumburg, Physiologie des Marsches, S. 206, Berlin 1901. — [5]) W. Caspari, Pflügers Archiv, **109**, 473 (1905). — [6]) N. Zuntz, Löwy, Müller, Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906. — [7]) Schwenkenbecher, Deutsches Arch. f. klin. Med., **79**, 29 (1904). — [8]) (M. Rubner und) P. Laschtschenko, Arch. f. Hygiene, **33**, 145 (1898).

aufs stärkste arbeitet, wenn die serösen Höhlen und der Darm sich mit Wasser füllen und die Verdauungsdrüsen mit Wasser durchtränkt sind, bleibt die Haut trocken.[1]) Die Schweißdrüsen sezernieren aber wie andere Drüsen nur auf spezifischen Nervenreiz, der ihnen auf sympathischen Bahnen aus dem Brustmark zugeleitet wird.[2]) Der physiologische Reiz für sie ist zweifellos eine Erwärmung des Blutes, und zwar geraten sie nach den interessanten Beobachtungen von Kahn[3]) in Tätigkeit, wenn das zum Gehirn strömende Blut erwärmt wird. Die Leitung vom Gehirn nach den Schweißdrüsen ist also eine nervöse, angreifen tut der Reiz aber — ganz wie beim Atemzentrum — direkt im Gehirn, und das erklärt es, daß die Schweißsekretion in der Regel am ganzen Körper erfolgt und nicht lokal.[4])

Eine Unterdrückung der Schweißsekretion müßte zu einer starken Überwärmung des Körpers und dadurch zu schweren Folgen führen. Experimentell läßt sich das an den Laboratoriumstieren nicht direkt beobachten, da diese eine andere physikalische Wärmeregulation besitzen als der Mensch. Der Hund schwitzt nicht, aber auch er entwärmt sich durch Wasserverdampfung, indem seine Atmung äußerst schnell, hachelnd oder jappend wird, und dabei aus dem weit offenen Maule und von der heraushängenden Zunge Wasser verdunstet wird, er schwitzt sozusagen mit Lunge und Maul. Die Innervation der Lunge erfolgt nun durch die N. vagi und Pawlow, dem die doppelseitige Durchscheidung der N. vagi beim Hunde zuerst gelungen ist[5]), beobachtete, daß solche Hunde sich ganz normal verhalten können; wenn man sie aber auch nur kurze Zeit herumrennen und herumspringen läßt, so gehen sie an Überhitzung zugrunde. Beim Menschen kennt man einen Fall[6]) von angeborenem Mangel der Schweißdrüsen; er war bei kühlem Wetter völlig gesund, in der Hitze und bei starker Muskelarbeit stieg seine Körpertemperatur auf gefährdende Höhen. Auch bei der Temperatursteigerung im Fieber scheint ein Versagen der Schweißproduktion eine Rolle zu spielen.[7]) Vor allem aber können wir beim Menschen gelegentlich einen Zustand beobachten, der auf mangelnder Entwärmung beruht, den Hitzschlag, jene lebenbedrohende Stei-

---

[1]) J. Cohnheim und L. Lichtheim, Virchows Archiv, **69**, 106 (1877); R. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **42**, 250 (1899). — [2]) J. N. Langley, Ergebnisse der Physiologie, II, Biophysik, 836 (1903). — [3]) R. H. Kahn, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1904, Suppl., S. 81. — [4]) Bei starken Reizen, im lokalen Heißluftbad, kommt es anscheinend doch zu lokalem Schwitzen und es scheint mir auch sonst nicht ausgemacht, wie weit die Kenntnisse über die Innervation der Schweißdrüsen von den untersuchten Tieren auf den Menschen mit seiner unvergleichlich entwickelteren Schweißsekretion übertragen werden dürfen. — [5]) Katschkowsky, Pflügers Archiv, **84**, 6 (1901). — [6]) N. Zuntz, Löwy, Müller, Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen, S. 391, Berlin 1906. — [7]) G. Lang, Deutsches Arch. f. klin. Med., **79**, 343 (1904).

gerung der Körpertemperatur, die eintritt, wenn die Schweißdrüsen nicht mehr sezernieren können, weil die Wasservorräte des Körpers erschöpft sind.

Woher, meine Herren, entnehmen denn überhaupt die Schweißdrüsen ebenso wie die Verdauungsdrüsen ihr Wasser, und wohin geht andrerseits das getrunkene Wasser? Zunächst gelangt das resorbierte Wasser natürlich ins Blut und zunächst entnehmen die Drüsen ihr Wasser dem Blut. Aber bei stärkerer Entnahme kann das Blut unmöglich das Reservoir sein. Enthält doch, wie oben erwähnt, der Mensch nur $2^1/_2$—$3\,l$ Serum. Die Schweißmenge, die er ohne Flüssigkeitszufuhr abgeben kann, beträgt mehr als das gesamte Serum, die Verdauungssäfte übertreffen an Menge das Serum um das Doppelte, und eine dem Serum entsprechende Flüssigkeitsmenge führt der Mensch sich unter Umständen in kürzester Frist zu. Schon diese Erfahrungen des täglichen Lebens mußten mit Sicherheit zu dem Schlusse führen, daß irgendwo im Körper Wasserreservoire vorhanden sein müssen, und Magnus[1]) hat sie in der Tat gefunden.

Magnus ließ Hunden verdünnte und konzentrierte Kochsalzlösungen in die Venen einlaufen und bestimmte während des Einlaufes und kürzere und längere Zeit nachher die Zusammensetzung des Blutes und die einsetzende Diurese. Dabei ergab sich, daß selbst sehr bedeutende Mengen von Wasser und von Kochsalz in einigen Minuten aus dem Blute verschwinden. Ein Hund erhielt fast das Dreifache seiner Blutmenge, $2260\,cm^3$ stark verdünnter Kochsalzlösung, infundiert; bereits am Ende des Einlaufes waren nur noch $272\,cm^3$ im Blute. Ein anderer erhielt $8{\cdot}75\,g$ Chlornatrium in konzentrierter Lösung eingespritzt, mehr als das Doppelte des überhaupt im Blute vorhandenen Kochsalzes: 5 Minuten nach Beendigung des Einlaufes sind nur mehr $1{\cdot}92\,g$ davon im Blute. Und das Wasser und das Kochsalz waren nicht etwa in den Harn gegangen; denn im ersten Falle waren nur $220\,cm^3$ Wasser, im zweiten $0{\cdot}5\,g$ Chlornatrium mit dem Harn entleert worden. $1767\,cm^3$ Wasser, resp. $6{\cdot}33\,g$ Chlornatrium waren weder im Blut noch im Harn zu finden, sie mußten irgendwo anders hin, d. h. in die Gewebe des Körpers ausgewichen sein. Aber es ergab sich aus den Magnusschen Versuchen noch ein Weiteres. Wie Sie wissen, enthält das Blut eine bestimmte Menge von Chlornatrium und hat durch dies Chlornatrium und durch einige andere Salze eine ganz bestimmte Molekularkonzentration, einen bestimmten osmotischen Druck. Auf diesen osmotischen Druck ist das Volumen der Blutkörperchen und, wie Sie das vorigemal gehört haben, die normale Konzentration aller Sekrete eingestellt, und diesen osmotischen Druck hält das Blut mit äußerster Zähig-

---

[1]) R. Magnus, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., **44**, 68 (1900); W. Engels, ibid., **51**, 346 (1904).

keit fest. Als Magnus konzentrierte Kochsalzlösung einlaufen ließ, ging nicht nur das überschüssige Kochsalz in die Gewebe, sondern es trat gleichzeitig aus den Geweben Wasser ins Blut über, und bei Injektion verdünnter Kochsalzlösung erfolgte der Ausgleich der Konzentrationsverminderung nicht nur durch Austritt von Wasser aus dem Blute, sondern auch durch Eintritt von Kochsalz von außen her ins Blut. Der Körper verfügt also, das ist das Resultat dieser Experimente, über Reservoire von Wasser und von Kochsalz, in die er Wasser und Salz aufnehmen und aus denen er Wasser und Salz abgeben kann und mittelst deren er die Konzentration des Salzes im Blut stets auf gleicher Höhe hält.

Diese Reservoire sind die Muskeln. Nach den Versuchen von Magnus und Engels nehmen bei Überschwemmung des Körpers mit Wasser alle Organe etwas von dem überschüssigen Wasser auf, aber die anderen Organe in so minimaler Menge, daß als physiologische Reservoire nur die Muskeln — allenfalls noch die Haut — in Betracht kommen. Ob etwa bestimmte Muskeln in besonderer Weise bevorzugt sind, und ob in den Muskeln die eigentliche kontraktile Muskelfaser mit ihrem flüssigen Inhalte ihren Wassergehalt dergestalt variieren kann, oder ob etwa das Zwischengewebe das Wasserreservoir darstellt, alle diese Dinge sind bisher nicht untersucht worden. Wir wissen nur, daß der Austausch zwischen Blut und den Reservoiren sehr schnell, in Minuten, erfolgt, und daß er sich genau so vollzieht, als befände sich zwischen den Reservoiren und zwischen dem Blute eine einfache Diffusionsmembran. Eine besondere Regulation durch die Kapillarendothelien oder andere Zellen anzunehmen, konnte nicht beobachtet werden.

Diese Wasser- und Salzreservoire dienen also zunächst der Aufgabe, die Salzkonzentration des Blutes auf ständig gleicher Höhe zu halten. Die Konzentration des Eiweißes und das Verhältnis zwischen Serum und Körperbau, wodurch ja der osmotische Druck des Blutes nicht berührt wird, kann dabei vorübergehend schwanken, diese Differenzen werden langsamer durch die Tätigkeit der Niere ausgeglichen.[1]) Trinkt man also Wasser, so entsteht vorübergehend eine Verdünnung des Blutes, die freilich den Salzgehalt nicht berührt[2]), aber die Hauptmasse des über den augenblicklichen Bedarf aufgenommenen Wassers geht in die Wasserreservoire, und die gefüllten Wasserreservoire ermöglichen es dem Organismus andrerseits, ohne Wasserzufuhr die erforderlichen Mengen von Schweiß, von Verdauungssekreten und von Harnwasser aufzubringen. Daß sich der Mensch genau so verhält wie der Hund, hat unterdessen Plehn[3]) gezeigt.

---

[1]) R. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **44**, 68 (1900); **44**, 396 (1900); **45**, 210 (1901). — [2]) F. Seiler, Zeitschr. f. klin. Med., **61**, 1 (1907). — [3]) A. Plehn, Deutsches Arch. f. klin. Med., **91**, 1 (1907); vgl. auch F. Lommel, ibid., **80**, 308 (1904).

Die Auffüllung und Entleerung der Wasserreservoire scheint sich dabei, wie gesagt, im wesentlichen durch den osmotischen Druck des Blutserums zu vollziehen. Indessen existieren eine Reihe von Erfahrungen, die eine kompliziertere Regelung des Wasserumsatzes doch als möglich erscheinen lassen. Es sei nur daran erinnert, daß wenigstens bei alkoholischen Getränken die Aufnahme aus dem Verdauungskanal offenbar verschieden rasch erfolgt, je nachdem man durstig ist oder nicht; und es sei an die oft gemachte Beobachtung erinnert, daß beim Marschieren oder Bergsteigen der Durst besser ertragen wird, wenn man ihn möglichst lange nicht befriedigt, als wenn man ihn durch häufige kleine Wasseraufnahmen stillt. Auch scheint es, daß der Wasserumsatz, speziell die Wasserabgabe durch den Schweiß, durch Gewöhnung und Trainieren vermindert werden kann. Die Wasserabgabe aus dem Blut ruft zunächst keine Reaktion und keine Empfindung hervor. Erst wenn die Wasserreservoire anfangen, leer zu werden, tritt die Allgemeinempfindung des Durstes auf. Daß vom Menschen auch ohne Durst und „über den Durst" getrunken wird, das brauche ich Ihnen nicht zu sagen. Reines, kaltes Wasser und viele Getränke sind eben für viele Menschen Genußmittel.

Wieviel die Reservoire fassen können, darüber lassen sich keine genaueren Angaben machen. Die höchste Wasseraufnahme in die Reservoire, die Magnus sah, waren 1800 cm^3 bei einem Hunde von 12·8 *kg*, die höchste Abgabe aus den Wasserreservoiren 215 cm^3 bei einem Hunde von 11·1 *kg*. Die höchste beobachtete Salzretention betrug 6·3 *g*, die Salzabgabe war viel geringer. Aus Beobachtungen über die Magensaftsekretion bei Entfernung des Magensaftes aus dem Körper ergibt sich, daß eine Entziehung von 3 *g* Chlornatrium bei einem Hunde von 20 *kg* den Körper schon mit Chlor sparen läßt.[1]) Beim Menschen können 3—4 *l* Schweiß ohne Schwierigkeit abgegeben werden, unter Umständen wohl noch beträchtlich mehr; die obere Grenze ist nicht bekannt, wird vermutlich auch stark schwanken. Die Wasserreservoire sind die Ursache steter Schwankungen des Körpergewichtes. Denn der Mensch kann ja bei starker Muskelarbeit in der Hitze durch Wasserabgabe mehrere Kilogramme an Gewicht verlieren, ohne daß sich der Eiweiß- und Fettgehalt des Körpers zu ändern braucht. So starke Änderungen werden in 24 Stunden in der Hauptsache wieder ausgeglichen, aber diese vorübergehenden Schwankungen müssen bei Stoffwechseluntersuchungen, aber auch bei diätetischen Kuren stets berücksichtigt werden. Die Wage kann da die größten Zu- und Abnahmen anzeigen, die nur auf verschiedener Füllung der Wasserreservoire beruhen.

---

[1]) O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907.

Meine Herren! Gerade im Anschlusse an das zuletzt Gesagte möchte ich einige Bemerkungen anschließen über den Einfluß, den die Wasseraufnahme, den ein größerer oder geringerer Wassergehalt unserer Nahrung auf den Stoffumsatz und die Funktionen des menschlichen Körpers ausüben kann. Ich meine nicht die übermäßige Verminderung des Wassers, die zu Durstererscheinungen führt, wie man sie durch Erwärmung, durch sehr trockene oder salzreiche Nahrung hervorrufen kann. Es ist klar, daß eine Entleerung der Wasserreservoire zur Störung der Wasserregulation und zu Verdauungsstörungen[1]) führen muß. Da weder das Blut ein Eingedicktwerden, noch das Protoplasma eine Wasserabgabe vertragen kann, kommt es beim Dursten zu gesteigerter Stickstoffausscheidung, d. h. zu Zellzerfall, zu nervösen Störungen, zum Tode.[2]) Viel interessanter ist die Frage nach der Wirkung von Unterschieden, die noch in der physiologischen Breite liegen. Begegnet man doch sehr häufig Angaben, wonach Wassertrinken oder Nichtwassertrinken auf den Stoffwechsel, auf den Eiweiß- oder Fettansatz von erheblicher Wirkung sei, und Vorschriften über die Flüssigkeitsaufnahme spielen in vielen diätetischen Kuren und populären Vorschriften eine große Rolle.[3]) Es muß von Interesse sein, zu erfahren, was wir über den Einfluß der Wasseraufnahme auf unseren Körper physiologisch wissen.

Nach dem, was ich Ihnen bisher gesagt habe, kann der Einfluß der Wasserzufuhr selbst in längeren Perioden nicht groß sein; er kann eigentlich nur darin bestehen, daß die Nieren einen konzentrierten oder weniger konzentrierten Harn absondern. Allen anderen Einflüssen ist durch die Regulationseinrichtung der Wasserreservoire vorgebeugt, und in der Tat haben die Stoffwechseluntersuchungen von Rubner[4]), Straub[5]) und Heilner[6]) bei gefütterten Versuchstieren keinen konstanten und erheblichen Einfluß der Wasserzufuhr auf die Stickstoff- und auf die Kohlensäureausscheidung erkennen lassen. Auch Chittenden[7]) konnte in seinen monatelang fortgesetzten Versuchen über verminderte Eiweiß- und Nahrungszufuhr, bei denen gleichzeitig die Wassermenge der Nahrung entschieden herabgesetzt war, keine Veränderung der Körperfunktionen bemerken. Es ist natürlich möglich, daß trotzdem ein Einfluß vorhanden ist, der nur unter

---

[1]) L. Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **45**, 185 (1905); O. Cohnheim, Münchener med. Wochenschr., 1907. — [2]) W. Straub, Zeitschr. f. Biologie, **38**, 537 (1899); R. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **44**, 91 (1900); E. Rost, Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte, **18**, 78 (1901); an allen drei Orten die ältere Literatur. — [3]) F. A. Hoffmann, Handbuch der Ernährungstherapie, I, S. 521, 1898. — [4]) M. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung, S. 62, Leipzig 1902. — [5]) W. Straub, Zeitschr. f. Biol., **38**, 537 (1899). — [6]) E. Heilner, Zeitschr. f. Biol., **49**, 373 (1906). — [7]) R. H. Chittenden, Economy in Nutrition, New York 1905.

bestimmten pathologischen Bedingungen nachweisbar wird, aber ich möchte Sie doch auf die sehr unsichere Grundlage der betreffenden therapeutischen Beobachtungen hinweisen, die auch von kritischen Klinikern nicht geleugnet wird.[1]) Handelt es sich doch bei Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr vielfach nicht nur um eine Verminderung des Wassers, sondern vor allem um eine Entziehung des Alkohols oder anderer Genußmittel. Auch spielt die suggestive Wirkung jeder Änderung der gewohnten Trinksitten eine Rolle. Reichliche Flüssigkeitszufuhr, sagt man, spült den Organismus aus und nützt ihm dadurch. Ob es eine derartige Ausspülung aber wirklich gibt, ist fraglich, um das zu beurteilen, dazu wissen wir über die Arbeit der Niere und anderer Drüsen, über die Art des Austausches zwischen Blut und Geweben viel zu wenig. Reichliche Flüssigkeitszufuhr, heißt es andrerseits, führt zu einer Verwässerung des Organismus, zu einer Überladung des Blutes und der Muskeln. Es gibt populäre Angaben, die anscheinend bis ins Altertum zurückgehen, nach denen kräftige Muskeln wasserarm, schwächliche Muskeln besonders wässerig sein sollen, Angaben, auf Grund deren Athleten und Turnern Wasserentziehung verordnet wird. Es handelt sich einfach darum, daß bei dem Fleisch unserer Schlachttiere ein hoher Fettgehalt als wertvoll, ein geringer Fettgehalt, der natürlich einen anscheinend hohen Wassergehalt bedingt, als schlecht gilt. Der Wassergehalt des lebenden Muskels und des lebenden Protoplasmas überhaupt ist im Gegenteil, wie ich Ihnen gesagt habe, ein sehr gleichmäßiger. Ob man anders als vorübergehend den Organismus überhaupt „entwässern“ kann, ist durchaus fraglich; die Existenz einer „Plethora“, d. h. einer Vermehrung des Blutes, ist ganz unbewiesen, und die Wasserreservoire lassen sich natürlich eine Zeitlang entleeren und dadurch lassen sich starke Verminderungen des Körpergewichts erzielen, aber sie werden sich voraussichtlich bei nächster Gelegenheit wieder füllen, und ob es einen Zustand der pathologischen Überfüllung der Wasserreservoire überhaupt gibt, das weiß man auch nicht. Sie sehen, auf wie schwankendem Boden jede ärztliche Vorschrift über Wassertrinken und Flüssigkeitszufuhr steht. Wenn es sich nicht um suggestive und symbolische Vorschriften handelt, werden Sie gut tun, die Wasseraufnahme der Regulierung durch den Durst der Patienten und den Wasserumsatz den anderen vortrefflichen Regulationsvorrichtungen des Körpers zu überlassen.

---

[1]) F. A. Hoffmann, Handbuch d. Ernährungstherapie, Bd. 1, 521 (1898).

19. Vorlesung.

Die anorganischen Bestandteile der Nahrung.

Unser Körper besteht außer aus den organischen Substanzen und dem Wasser aus einer Reihe von anorganischen Körpern, und wenn er wächst oder wenn er diese Stoffe abgibt, muß er sie mit der Nahrung zugeführt erhalten.

Am besten kennen wir die Rolle der anorganischen Elemente bei den Pflanzen. Die Pflanzen vermögen sich die organische Substanz zum Aufbau und die Energie für ihr Leben selbst zu beschaffen, man braucht sie nicht wie die Tiere zu füttern, kann sie vielmehr in reinem Wasser oder Sand mit Zusatz der betreffenden Salze aufziehen und prüfen, welche davon zum Wachstum und Leben erforderlich sind. Dazu kommt die große praktische Bedeutung der Salzzufuhr zu der wachsenden Pflanze beim Ackerbau. Man kann sagen, daß von der Untersuchung der für das Pflanzenwachstum notwendigen Elemente durch Liebig die vegetative Physiologie ihren Ausgang nahm. Alle Pflanzen bedürfen — außer Kohlensäure, Wasser und stickstoffhaltiger Nahrung — Kalium, Magnesium, Phosphor, Schwefel und Eisen, die höheren Pflanzen außerdem Kalzium.[1]) Fehlt eines dieser Elemente oder ist es nicht in der erforderlichen, bei den einzelnen Elementen verschiedenen Menge vorhanden, so ist das Wachstum unmöglich, und das Maß des Wachtums richtet sich nach der Menge des Elementes, das in geringster Menge vorhanden ist (Liebigs Gesetz des Minimums).

Für das Tierreich liegen die grundlegenden Versuche von Herbst[2]) vor, der beim sich entwickelnden Seeigelkeim und Seesternkeim vom Moment der Befruchtung bis zur Bildung der Larve feststellte, welche Stoffe in dem Seewasser vorhanden sein müssen, damit die Entwicklung in normaler Zeit zu gut ausgebildeten Larven führt. Er fand, daß dazu „eine

---

[1]) W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl., 1897, Bd. 1, S. 403. — [2]) C. Herbst, Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen, Bd. **5**, **7**, **11**, **17** (1897—1904); Habilitationsschrift, Heidelberg 1901; Heidelberger Naturhist.-med. Verein, N. F., **7**, 367 (1902).

ganz bestimmte Stoffkombination notwendig ist, die Natrium, Kalium, Magnesium und Kalzium in Verbindung mit Chlor, Schwefelsäure und Kohlensäure und einen geringfügigen OH-Überschuß über die H-Konzentration aufweisen muß". [1]) In gewissen engen Grenzen ist ein Ersatz der Schwefelsäure durch Thioschwefelsäure, des Chlors durch Brom, des Kaliums durch Rubidium und Caesium möglich. Zu den für die Pflanzen notwendigen Stoffen kommt also noch Chlor und Natrium hinzu. Aber Herbst konnte über diese allgemeine Notwendigkeit heraus noch eine Reihe von speziellen Funktionen der einzelnen Elemente feststellen: Chlor, Natrium, Kalium und die schwache Alkaleszenz erwiesen sich für die gesamte Entwicklung als nötig; Natrium ist außer anderem speziell für die Kontraktion, Kalium außer anderem für Wasseraufnahme, Volum und Wachstum der Zellen erforderlich; auch bei der Muskelkontraktion darf es nicht fehlen. Schwefelsäure und Kalzium sind für die Skelettbildung und das Wachstum nötig, Kalzium außerdem für den Zusammenhalt der Zellen untereinander. In kalkfreiem Seewasser fallen die Zellen einfach auseinander, um sich bei Kalkzusatz wieder aneinanderzulegen. Auch für die Kontraktion ist Kalk nötig. Zu im wesentlichen mit Herbst übereinstimmenden Erfahrungen kam Jacques Löb an einer Reihe anderer Tiere.

Beim Wirbeltiere — Frosch — hat Overton [2]) die Rolle der einzelnen Elemente bei der Muskelkontraktion bestimmt. Es erwies sich, daß Natrium notwendig, aber durch Lithium ersetzbar ist. Kalium und Kalzium haben eine gewisse Giftigkeit, sind aber andrerseits ebenfalls notwendig oder mindestens wünschenswert für das Lebendigbleiben und die Kontraktion der Muskeln. Beim kalt- und warmblütigen Wirbeltier hat sich allmählich ergeben, daß glatte und quergestreifte Muskeln und vor allem die nervösen Zentren in der früher sogenannten physiologischen Kochsalzlösung, das heißt einer mit dem Blute isotonischen Chlornatriumlösung, bald absterben, daß sie dagegen stundenlang und länger lebendig bleiben und funktionieren, wenn man der Chlornatriumlösung eine kleine Menge von Chlorkalium, Chlorkalzium und saurem kohlensaurem Natrium hinzusetzt. [3]) In dieser sogenannten Ringerschen Lösung — Chornatrium 0·9%, Natriumbikarbonat 0·03%, Chlorkalzium 0·024%, Chlorkalium 0·042% [5]) — führen Darm [4, 5]), Herz [6]), Uterus [7]) von Katzen, wenn gleichzeitig Sauerstoff durch-

[1]) Archiv für Entwicklungsmechanik, **17**, 497 (1904). Hier steht die abschließende Zusammenfassung. — [2]) E. Overton, Pflügers Archiv, **92**, 346 (1902); **105**, 176 (1904). — [3]) H. Cushing, Amer. Journ. of Physiol., **6**, 77 (1901). — [4]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol., **38**, 419 (1899). — [5]) R. Magnus, Pflügers Archiv, **102**, 123 (1904). Auch ibid. **103**, **108**, **109**, **111**, **115**. — [6]) H. Rusch, Pflügers Archiv, **73**, 535 (1899). Daselbst die frühere Literatur von Langendorff, Locke, Ringer etc. — [7]) E. Kehrer, Arch. f. Gynäkol., **81**, Heft 1 (1906).

geleitet wird, stundenlang normale Bewegungen aus, resorbiert das Darmepithel energisch Flüssigkeit. Die Untersuchung überlebender Organe in Ringerscher Flüssigkeit ist dadurch eines der wichtigsten Hilfsmittel der Physiologie geworden.

Im lebenden Protoplasma, in den Drüsen, Muskeln, Blutkörperchen etc. besteht die Asche aus Phosphorsäure, Kali, Magnesium, Kalk und Eisen. In der Zwischenflüssigkeit oder Lymphe der Muskeln ist, wie Overton gezeigt hat, Natrium vorhanden, vermutlich an Phosphorsäure oder Kohlensäure gebunden, vielleicht aber auch an Chlor. Das Blutplasma der Säugetiere enthält 0·6% Chlornatrium, 0·2% kohlensaures Natron, je nach dem Kohlensäuregehalt Soda oder Bikarbonat, etwas Phosphorsäure. Schwefelsäure scheint im Säugetierkörper und in der gewöhnlichen Nahrung zu fehlen, dafür ist eines der regelmäßigen Bausteine des Eiweißes das Zystin, eine Verdoppelung der Aminothiomilchsäure; im Stoffwechsel wird sein Schwefel zu Schwefelsäure. In dem Hämoglobin der roten Blutkörperchen ist Eisen enthalten, aber nicht als Ion[1]), sondern im Hämatin in sogenannter organischer Bindung. Außerdem enthalten alle Zellen Eisen, vielleicht ebenfalls nicht als Ion; im Extrakt erscheint es zusammen mit den Nukleoproteiden, vielleicht auch anderen phosphorhaltigen Komplexen; über seine Bindung ist nichts bekannt. Die Hauptmasse der Asche kommt bei den Wirbeltieren auf das Skelett, das hauptsächlich phosphorsaurer Kalk ist, daneben etwas phosphorsaure Magnesia enthält. Beide Salze sind in irgend einer Weise mit der organischen Grundsubstanz chemisch verbunden.

Ein ausgetragener menschlicher Neugeborener enthält nach den Analysen von Camerer[2]) 86 *g* Asche, die sich folgendermaßen auf die Elemente verteilt:

---

[1]) Bekanntlich sind nach der heute angenommenen Lehre von Arrhenius in wässeriger Lösung Salze nicht als solche enthalten, sondern ihre Bestandteile, die Ionen. Das Blut oder das Meerwasser enthalten also nicht $NaCl$, sondern Na' und Cl'; schwefelsaures Kalium besteht in Lösung aus dem zweiwertigen Ion SO_4'' und zwei einwertigen Ionen K'. Eisenchlorid ist Fe''' und $3\,Cl'$, Salzsäure H' und Cl', Phosphorsäure PO_4H'' und $2\,H'$, Natronlauge Na' und OH' usw. Nur diese Ionen leiten den elektrischen Strom — weshalb man Salze, Basen und Säuren ja auch Elektrolyte nennt —, nur die Ionen geben die charakteristischen Reaktionen der Elemente, Cl' einen Niederschlag mit Silber-, SO_4'' einen solchen mit Baryumsalzen, Fe''' eine Blaufärbung mit Ferrocyankalium. Manche Elemente können außerdem aber noch in anderer nichtionisierter Form vorkommen, wie das Chlor im Chlorbenzol, C_6H_5Cl, das Eisen im Hämatin. Hier sind sie Nicht-Elektrolyte und geben die charakteristischen Reaktionen nicht bzw. erst nach Verbrennung des Körpers. — [2]) W. Camerer jun., Zeitschr. f. Biologie, 43, 1 (1902).

Kalium[1])	. . . .	5·4 *g*
Natrium	. . . .	5·7 *g*
Kalzium	. . . .	24·3 *g*
Magnesium	. . . . .	0·49 *g*
Eisen	. . . .	0·35 *g*
Phosphorsäure	. . . .	43·8 *g*
Chlor	. . . .	5·8 *g*

Daraus ergibt sich, daß enthalten sind in:

	K	Na	Ca	Mg	Fe	PO_4H_1	Cl
100 *g* Leibessubstanz	0·16 *g*	0·17 *g*	0·72 *g*	0·02 *g*	0·013 *g*	1·38 *g*	0·18 *g*
100 „ Asche . . .	5·3 *g*	6·4 *g*	27·1 *g*	0·6 *g*	0·42 *g*	51·6 *g*	6·6 *g*

Die Asche macht 2·7% der Leibes-, 9·4% der Trockensubstanz aus. Beim Erwachsenen[2]) ist wegen des ausgebildeten Skelettes der Aschengehalt höher; nimmt doch allein im 1. Lebensjahre das Skelett um 1 *kg* zu.[3]) 4·7% der Leibes-, 13·8% der Trockensubstanz sind Asche. Das wären 3 *kg* oder darüber, wovon 83% auf das Skelett kommen. Der übrige Körper ohne Skelett enthält 1·09% Asche; auf das lebendige Gewebe muß — wegen des nicht zu rechnenden Reservefettes — etwas mehr kommen. In der Tat gibt Voit[4]) für das Muskelfleisch — das wohl als Typus auch für die anderen Gewebe gelten kann — einen Aschegehalt von 1·3% an, wovon über drei Viertel phosphorsaures Kalium sind, wenn man das kochsalzhaltige Blut und die natriumhaltige Zwischenflüssigkeit abzieht, noch mehr.

Es ist nun selbstverständlich, daß der wachsende, sich entwickelnde Organismus diese Salze mit der Nahrung zugeführt erhalten muß. Leider fehlen noch Untersuchungen über den Aschenwechsel der Mutter während der Gravidität. Um so eingehender ist die Asche der Milch untersucht worden. Bunge[5]) und sein Mitarbeiter Abderhalden haben durch eine große Zahl von Aschenanalysen der Milch und der Leibessubstanz des Säuglings bei verschiedenen Tierarten gefunden, daß beide Aschen bei kleinen Tieren gleich zusammengesetzt sind. Beim Kaninchen fand Abderhalden z. B. in 100 Teilen Asche der Milch und des neugeborenen Tieres:

---

[1]) In Ionen ausgedrückt. — [2]) C. v. Voit, Hermanns Handbuch der Physiologie, **6**, 1, S. 343 (1881). — [3]) M. Blauberg, Zeitschr. f. Biologie, **40**, 1 (1900). — [4]) C. v. Voit, l. c. S. 441. — [5]) G. Bunge, Zusammenfassung in seinem Lehrbuch der physiol. Chemie, 5. Aufl., 1901, S. 119ff. — E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **26**, 498 (1898); **27**, 408 (1899).

	Milch	Tier		Milch	Tier
K_2O	10·06	10·84	Fe_2O_3	0·08	0·23
Na_2O	7·92	5·96	P_2O_5	39·86	41·94
CaO	35·65	35·92	Cl	5·42	4·94
MgO	2·20	2·19			

Auch bei Hund, Ziege, Schwein, Schaf, Meerschweinchen ergab sich vollkommene Übereinstimmung. Bei größeren Tieren mit weniger konzentrierter Milch, speziell beim Menschen, ist die Proportionalität keine ganz vollkommene[1]), zum Teil aber nur deshalb nicht, weil die Milchdrüsen immer ein dem Blut isotonisches Sekret absondern (Vorlesung 17); reichen der Milchzucker und die anderen gelösten Salze nicht hin, um die Isotonie herzustellen, so werden Chloride abgesondert. Wenn man das berücksichtigt, wird auch beim menschlichen Säugling die Ähnlichkeit zwischen der Milchasche und der des Neugeborenen deutlich. Eine vollkommene Übereinstimmung ist übrigens nicht zu erwarten, da die Salze der Milch, speziell die löslichen, ja vermutlich noch andere Funktionen im Säuglingskörper haben, als die Gewebe aufzubauen.

Nur ein Element ist in der Milch des Kaninchens — vgl. die Tabelle — und aller anderen Tiere in zu geringer Menge enthalten, das Eisen. Das bedeutet aber keine Verletzung von Liebigs Gesetz des Minimums. Der Neugeborene bringt vielmehr, wie Bunge gezeigt hat, einen Eisenüberschuß mit auf die Welt; das neugeborene Säugetier ist eisenreicher als das erwachsene.

Nach den Analysen von Blauberg[2]) erhält der menschliche Säugling von 5 Monaten in durchschnittlich 671 cm^3 Muttermilch, die allerdings nur knapp ausreichen, 1·33 *g* Asche pro die. Camerer[3]) beobachtete 1·4 *g* in 800 cm^3, Rubner[4]) 1·27 *g* in einer allerdings auch unzureichenden Menge. Auf die einzelnen Elemente verteilen sich die 1·33 *g* Asche in folgender Weise:

	Blauberg	Camerer
Kalium	0·4 *g*	0·4 *g*
Natrium	0·05 *g*	0·12 *g*
Kalzium	0·2 *g*	0·18 *g*
Magnesium . . .	0·03 *g*	0·025 *g*
Eisen	0·01 *g*	0·003 *g*
Chlor	0·2 *g*	0·28 *g*
Phosphorsäure . .	0·3 *g*	0·3 *g*

---

[1]) W. Camerer, Zeitschr. f. Biologie, **39**, 173 (1900). — [2]) M. Blauberg, Zeitschr. f. Biologie, **40**, 1 u. 36 (1900). — [3]) W. Camerer jun., Zeitschr. f. Biologie, **43**, 11 (1902). — [4]) M. Rubner u. O. Huebner, Zeitschr. f. Biologie, **36**, 1 (1898).

Von diesen 1·33 *g* Asche wurden in Blaubergs Versuchen 0·61 *g* oder 47% nicht im Harn und Kot ausgeschieden. Selbst wenn man noch eine Ausscheidung von 0·158 *g* Chlornatrium im Schweiß annimmt, so hatte das Kind 0·453 *g* oder 34% der Asche angesetzt. Von den einzelnen Salzen waren angesetzt worden:

Kalium	38%
Natrium	—
Kalzium	65%
Magnesium	38%
Eisen	71%
Chlor	87%
Phosphorsäure	46%

Den Stickstoffansatz bei natürlich an der Brust genährten Kindern haben Rubner und Heubner[1]) zu 24—33% des Milchstickstoffes bestimmt, also einen ganz ähnlichen Wert. — Übrigens ist ja die Zusammensetzung der getrunkenen Frauenmilch natürlich nie genau zu bestimmen und die Zahlen sind nur angenähert richtig. Camerer berechnet für Eisen eine fast vollständige, für Kalium eine geringere Retention, für die Gesamtasche berechnet er 50% Ansatz. Rubner und Heubner[2]) fanden bei einem Säugling von 2½ Monaten einen täglichen Ansatz von nur 0·15 *g*. Beim Saugkalb hat Soxhlet[3]) ähnliche Zahlen gefunden, nur für Kalk und Phosphorsäure noch etwas höhere.

Erheblich größer sind die Aschemengen, die — nach Blauberg — ein mit Kuhmilch gefüttertes Kind erhält, in 968 cm^3 unverdünnter Kuhmilch 6·8 *g*, in 956 cm^3 verdünnter 3·3 *g*. Der Gesamtansatz war bei verdünnter Kuhmilch ungefähr gerade so groß wie bei Frauenmilch, bei unverdünnter 1·02 gegen 0·61 *g*; in den Einzelwerten bestehen starke Differenzen. Bei der Eigentümlichkeit der Kalk- und der Phosphorsäureausscheidung (s. unten), die erst in längeren Zeiträumen zum Gleichgewicht führen, ist es nicht möglich, aus den Unterschieden der Versuche auf Wachstumsunterschiede in den einzelnen Monaten zu schließen. Die von Blauberg analysierte Kuhmilch enthielt im Liter

Kalium	1·3 *g*
Natrium	0·32 *g*
Kalzium	1·54 *g*
Magnesium	0·09 *g*
Eisen	0·007 *g*
Chlor	0·4 *g*
Phosphorsäure	2·9 *g*

[1]) M. Rubner und O. Heubner, Arch. f. exper. Path. u. Therapie, Bd. 1 (1905). — [2]) M. Rubner und O. Heubner, Zeitschr. f. Biol., **36**, 1 (1898). — [3]) Zit. nach C. v. Voit, Hermanns Handbuch der Physiologie, VI, 1, S. 361 (1881).

Weiter fand Bunge eine höchst interessante Gesetzmäßigkeit in der Zusammensetzung der Milch und ihrer Asche, wenn er sie bei verschiedenen Tieren verglich. Der Gehalt der Milch an Eiweiß und an Asche, die ja beide zum Aufbau des Körpers bestimmt sind, ist nämlich um so größer, je rascher das Tier wächst. Folgende Tabelle von Abderhalden[1]) gibt dafür den Beleg. Es ist darin für jede Tierart die Zahl der Tage angegeben, in der das Neugeborene sein Gewicht verdoppelt und daneben der Prozentsatz der Milch an Eiweiß, an Gesamtasche, an Kalk und Phosphorsäure.

	Verdopplung in	100 Gewichtsteile Milch enthalten			
		Eiweiß	Asche	Kalk	Phosphorsäure
Mensch	180 Tagen	1·6	0·2	0·033	0·047
Pferd	60 „	2·0	0·4	0·124	0·131
Rind	47 „	3·5	0·7	0·160	0·197
Ziege	22 „	3·7	0·8	0·197	0·284
Schaf	15 „	4·9	0·8	0·245	0·293
Meerschweinchen	14 „	5·1	0·8	0·24	0·29
Schwein	14 „	5·2	0·8	0·249	0·308
Katze	9½ „	7·0	1·0	—	—
Hund	9 „	7·4	1·3	0·455	0·508
Kaninchen	6 „	10·4	2·5	0·891	0·997

Diese Gesetzmäßigkeit in der Aschezusammensetzung ist ein entscheidender, heute sogar der einzige ganz klare Grund dafür, daß die Muttermilch allen anderen Tiermilchen und gar den pflanzlichen Ersatzmitteln so unendlich überlegen ist.

Nach Beendigung der Säuglingsperiode geht das Wachstum, wenn auch langsamer, weiter. Ja, man kann mit Bunge sagen, daß es nie aufhört: der männliche Organismus produziert Sperma, das mehr Aschebestandteile enthält als die Gewebe, vor allem reich an Kaliumphosphat ist[2]), der weibliche läßt den Embryo entstehen, produziert die aschereiche Milch oder verliert bei der Menstruation mit dem Blut dessen Mineralbestandteile. Dazu kommt die Bildung der aschehaltigen Epidermisgebilde, die bei manchen Tieren bedeutend sein kann. Und endlich geht die Ausscheidung der Mineralbestandteile aus dem Körper weiter, auch wenn die Zufuhr unterbleibt. Es gilt das weniger vom Chlor und Natrium, deren Ausscheidung mit dem Harn vielmehr nach Aufhören der Zufuhr auf einen sehr kleinen Wert sinkt. Bei den von Munk und Müller[3]) untersuchten

[1]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **27**, 408 (1899). — [2]) O. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 5. Aufl., S. 427 (1904). — [3]) Untersuchungen an zwei hungernden Menschen von C. Lehmann. F. Müller, I. Munk, H. Senator, N. Zuntz, Virchows Archiv, **131**, Supplementheft (1893).

Hungerern betrug die Natriumausscheidung nur mehr 0·2, die des Chlor 0·4 und 0·6 *g* pro Tag, das heißt weniger als den zehnten Teil der gewöhnlichen Menge. Auch Kalium wird im Hunger nicht mehr ausgeschieden, als durch den Gewebszerfall frei wird, 0·5—2 *g* pro Tag. Dagegen geht die Exkretion von Phosphorsäure, Kalk und Magnesium durch den Kot auch im Hunger weiter (vgl. Vorlesung 15) und auch im Harn wird selbst bei lange dauerndem Hunger Phosphorsäure in ungefähr derselben Menge entleert wie bei Nahrungsaufnahme, Kalk sogar eher mehr.[1] Wie sich bei vielen Stoffwechselversuchen gezeigt hat und wie Mendel und Thacher[2]) das sehr deutlich an dem sich analog verhaltenden Strontium beobachten konnten, zieht sich die Entleerung von Phosphorsäure, Kalk und Magnesium nach einmaliger Aufnahme über Wochen hin. Unterbricht man die Zufuhr eines dieser Stoffe, so würde der Körper ihn noch längere Zeit aus seinem Bestande abgeben, ebenso wie er längere Zeit größere Mengen Phosphorsäure und Kalk retiniert, wenn die Zufuhr plötzlich steigt.

Von großem Interesse ist die Frage, was geschieht, wenn man einen erwachsenen Organismus einige Zeit salzfrei ernährt, ob ihm dies schadet und wodurch, oder ob er sich dagegen schützen kann. Derartige Versuche sind wiederholt angestellt worden[3], alle mit dem Erfolg, daß die Tiere erkrankten. Sie verweigerten nach einiger Zeit die Nahrungsaufnahme, verdauten schlecht, erkrankten an Bewegungsstörungen und gingen bald zugrunde. Aber die Versuche beweisen nicht, daß der Aschemangel die Ursache des Todes der Tiere war. Denn die Tiere vertragen die Nahrung ebensowenig oder kaum besser, wenn man die erforderlichen Aschebestandteile oder einfach Milchasche zu der Nahrung hinzusetzte (vgl. Vorlesung 14 am Schluß). Dort habe ich die Tatsachen mitgeteilt: wenn wir aus den natürlichen Nahrungsmitteln die Salze und Extraktivstoffe entfernen, so daß die reinen Eiweißkörper und Kohlehydrate übrig bleiben, so verändern wir entweder das Eiweiß in bedenklicher Weise, oder wir entfernen irgend einen oder mehrere Stoffe, die für das Leben unentbehrlich sind. Ob das anorganische Bestandteile sind, das läßt sich aus den bisherigen Versuchen nicht ableiten, ja die Ergebnisse von Falta und Nöggerath (l. c.), die gerade auf die Salzzufuhr besonderen Wert legten und doch nicht glücklicher waren als ihre Vorgänger, sprechen entschieden dagegen.

---

[1]) F. Müller und I. Munk, l. c.; H. Lüthje und C. Berger, Deutsches Arch. f. klin. Med., **81**, 278 (1904); E. P. Cathcart und C. E. Fowsitt, Journ. of Physiol., **36**, 27 (1907); F. N. Schulz und O. Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem., **27**, 250 (1899). — [2]) L. B. Mendel und H. C. Thacher, Amer. Journ. of Physiol., **11**, 5 (1904). — [3]) J. Forster, Zeitschr. f. Biol., **9**, 297 (1873); H. Weiske und E. Wildt, ibid., **9**, 541 (1873); N. Lunin, Zeitschr. f. physiol. Chem., **5**, 31 (1880); vgl. C. v. Voit, Hermanns Handbuch der Physiologie, **6**, 1, S. 351 ff. (1881).

Die Bedeutung der Salze für den wachsenden Organismus ist also sicher, die für den ausgewachsenen dagegen noch gar nicht. Glücklicherweise ist die ganze Frage für die praktische Ernährung indessen gleichgültig, da wir in unseren gebräuchlichen Nahrungsmitteln alle erforderlichen Salze überreichlich zugeführt erhalten. Wenn ein Kind über das erste Lebensjahr hinaus ausschließlich mit Milch ernährt würde, so würde es auf die Dauer zu wenig Eisen erhalten. Aber eine derartige Ernährung kommt wohl auch nicht vor. Andrerseits wäre es denkbar, daß Kinder, gravide und stillende Frauen Mangel an Kalk in der Nahrung haben könnten, wenn sie gar keine Milch tränken. Bunge [1]) hat auf diese Kalkarmut als auf eine Gefahr hingewiesen. Ich glaube mit Unrecht. Denn in Brot, Fleisch, in Erbsen und anderen Gemüsen sind so bedeutende Mengen Kalk vorhanden, daß ein Mangel daran niemals entstehen kann. Außerdem stehen ja die kalkreiche Milch und der sehr kalkreiche Käse als verbreitete und billige Nahrungsmittel zur Verfügung. Voit berechnet den Kalkbedarf des wachsenden Kindes — wahrscheinlich erheblich zu hoch — auf 0·32 *g*. Nehmen wir an, er sei beim Erwachsenen ebenso hoch, was sicher nicht der Fall ist, und rechnen wir noch 0·2 *g* Kalk hinzu, die eine stillende Frau in der Milch sezerniert, so würde bei diesem Kalkbedarf, dem höchsten beim Menschen vorkommenden, eine Frau immer erst 0·5 *g* Kalk im Tage brauchen; 0·5 *g* Kalk sind in 300 cm^3 Kuhmilch, 40 *g* Käse, 1500 *g* Roggenbrot oder 20 Eiern vorhanden. Wir bezahlen unsere Nahrungsmittel nach dem Wohlgeschmack, dem Eiweißgehalt und dem Nährwert. Die notwendigen Aschenbestandteile bekommen wir umsonst mit, da unsere Nahrungsmittel ja alle lebende Gewebe oder Reservematerial für lebende Organismen sind und diese Aschebestandteile daher enthalten müssen. — Wenn von geschäftlich interessierter Seite besonders eisenreiche oder besonders kalkreiche oder besonders phosphorreiche Präparate empfohlen werden oder ein Nährsalzgemenge angepriesen wird, so ist das lediglich eine Spekulation auf die Unwissenheit des Publikums.

Im einzelnen ist zu den verschiedenen unorganischen Salzen noch folgendes zu bemerken.

1. Chlor, Natrium und Kalium.

Im Blutplasma der Säugetiere sind im Durchschnitt nach Bunges Analysen im Liter 3·7 *g* Cl und 3·27 *g* Na enthalten, außerdem verschwindende Mengen der anderen Mineralbestandteile, die im Körper vorkommen.

---

[1]) G. v. Bunge, Lehrbuch der physiol. Chemie, S. 88—102; Zeitschr. f. Biologie, 41 (1901); 45 (1904).

Diese Menge entspricht 6 *g* Chlornatrium und etwa 0·9 *g* Na, das an Kohlensäure gebunden ist. Beide Salze, zusammen mit den übrigen, dem Traubenzucker und anderen Stoffen, sind isotonisch einer Kochsalzlösung von 0·9%. An dieser Konzentration hält das Blut mit äußerster Zähigkeit fest. Jede Vermehrung oder Verminderung gleicht es mittelst der Wasser- und Salzreservoire und der Niere aus (vgl. Vorlesung 18 u. 17). Das Chlor kann indessen, wie Nencki und Schoumow-Simanowsky[1]) und v. Wyss[2]) gezeigt haben, teilweise durch Brom ersetzt werden. Auf diesem Kochsalzgehalte beruht im wesentlichen der osmotische Druck des Plasmas und auf diesen sind die Blutkörperchen und alle Sekrete eingestellt. Die Ausscheidung des Kochsalzes durch die Niere erfolgt nur beim Überschuß des Kochsalzes im Blute bzw. im Körper, dagegen wird Kochsalz außerdem mit dem Schweiß und das Chlor des Chlornatriums als Chlorwasserstoffsäure in den Magen entleert. In beiden Fällen kann es sich um sehr beträchtliche Mengen handeln. Ich habe schon früher berechnet (Vorlesung 5), daß von den 20 *g* Kochsalz = 12 *g* Chlor, die das Blut des Menschen höchstens enthält, im Tage 9—11 *g* Chlor in den Magen sezerniert werden, und mehrere Gramm Kochsalz werden durch den Schweiß auch leicht entfernt. Bei exzessivem Schwitzen hat Cramer[3]) über 15 *g* gefunden. Das Chlor des Magensaftes wird unter natürlichen Bedingungen vollständig wieder resorbiert. Leitet man aber im Experiment den Magensaft nach außen ab, so muß man für eine entsprechende Zufuhr von Kochsalz sorgen, sonst leidet die Magensaftsekretion Not. Auch in den oben zitierten Versuchen, Tiere mit salzfreier Kost zu füttern, versiegte nach einiger Zeit die Magensaftsekretion[4]); doch kann das andere Gründe gehabt haben, als eine etwaige Chlorverarmung. Ob die Kochsalzsekretion durch den Schweiß zu einer Verarmung des Körpers an Chlornatrium und etwa dadurch zum Versiegen der Schweißsekretion oder zu Magenstörungen führen kann, davon ist bisher nichts bekannt, doch dürfte es bei großen Schweißverlusten nicht unmöglich sein. Daß der Chlornatriumvorrat des Organismus nicht sehr groß ist, das lehren auch eine Reihe von klinischen Erfahrungen[5]), wonach Ödeme und Transsudate, die ja ebenso viel Chlornatrium enthalten wie die Blutflüssigkeit, gelegentlich überraschend schnell aufgesogen werden können, wenn man das Kochsalz völlig aus der Nahrung verbannt und im Körper dadurch Kochsalzhunger erzeugt.

---

[1]) M. Nencki u. E. O. Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **34**, 313 (1894). — [2]) H. v. Wyss, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **55**, 263 (1906); vgl. auch R. Magnus, Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 28 u. 29. — [3]) E. Cramer, Arch. f. Hygiene, **10**, 231 (1890). — [4]) Br. Mester, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 24. — [5]) L. Krehl, Pathol. Physiologie, 5. Auflage, S. 123 (1907); Schwenkenbecher, Med. Klinik, 1907, Nr. 28 u. 29.

Die tägliche Kochsalzaufnahme des Menschen beträgt 10—20 *g*. Er kann sicher auch mit weniger auskommen, doch ist das Kochsalz neben seiner sonstigen Bedeutung ein wichtiges Genußmittel. Es ist der einzige Stoff, der die Geschmacksqualität „salzig" rein hervorruft, und jeder weiß aus der täglichen Erfahrung, daß man zu Eiern, Kartoffeln, Reis, Fleisch, Suppen Salz hinzusetzen muß, um sie schmackhaft zu machen. Weshalb manche Stoffe ihren Geschmack durch den Zusatz kleiner Salzmengen ändern, weshalb minimale Salzmengen bestimmte aromatische Geschmacke und Gerüche erst hervortreten lassen, das sind interessante, leider noch unerforschte Fragen der Sinnesphysiologie. Auch viele Tiere, Ziegen, Rinder, Wild und andere Pflanzenfresser sind gierig nach Salz. Bunge[1]) hat die Notwendigkeit der Chlornatriumaufnahme bei Pflanzenkost darauf zurückführen wollen, daß das reichlich in ihr vorhandene phosphor- und kohlensaure Kalium sich im Blute mit dem Chlornatrium umsetzen und so dem Körper Chlor und Natrium entziehen sollte. Unsere heutigen Anschauungen über das getrennte Existieren der Ionen in verdünnten Lösungen widersprechen dieser Lehre und auch die tatsächlichen Beobachtungen, auf die sie sich stützt, sind nicht sicher genug.[2])

Von anderen Natriumsalzen als dem Chlornatrium kennen wir nur das kohlensaure Natrium des Blutplasmas, das eine wesentliche Rolle für Bindung und Transport der Kohlensäure spielt. Irgend ein Natriumsalz ist, wie schon erwähnt, in der Muskelflüssigkeit vorhanden. Bei den meerbewohnenden Wirbellosen ist die Blut- oder Leibesflüssigkeit dem Meerwasser sehr ähnlich zusammengesetzt und enthält daher mehrere Prozent Chlornatrium.

Im Gegensatz zu den Natronsalzen, die also in Flüssigkeit gelöst sind, kommen die Kalisalze fast ausschließlich im Gewebe vor. Dieses Verhältnis läßt sich durch Zufuhr und Mangel nicht ändern und die beiden Metalle können sich in keiner Weise vertreten. Die Kalisalze sind in der Nahrung immer reichlich vorhanden; sie verlassen den Körper mit dem Harn. Von besonderen Wirkungen ihrer größeren oder geringeren Zufuhr ist nur bekannt, daß Kalium und Natrium einen Einfluß auf das Knochenwachstum zu haben scheinen.[3]) Die Wirkung von Chlornatrium auf die Stickstoffzersetzung ist noch strittig.[4])

2. Phosphorsäure, Kalk, Magnesium.

Die Phosphorsäure ist von allen anorganischen Stoffen in größter Menge im Körper vorhanden, als phosphorsaurer Kalk im Skelett, als phosphor-

---

[1]) G. v. Bunge, Physiologische Chemie, 8. Vorlesung. — [2]) C. v. Voit, Hermanns Handbuch der Physiologie, **6**, 1, S. 368 ff.; E. Abderhalden, Pflügers Archiv, **97**, 103 (1903). — [3]) H. Aron, Pflügers Archiv, **106**, 91 (1904). — [4]) E. Heilner, Zeitschr. f. Biologie, **47**, 551 (1906); W. Straub, ibid., **37**, 527 (1898).

saures Kalium und Magnesium in allen Geweben. Außerdem gehört sie, wie erwähnt, zum Molekül der Nukleinsäure, des Kaseins und anderer Eiweißkörper und des Lecithins, aus denen sie bei dem Zerfall dieser Verbindungen im Stoffwechsel frei wird. Im Kot wird Lecithin entleert, daneben aber ganz überwiegend Phosphorsäure, im Harn nur diese. Im Blutplasma sind nur Spuren von Phosphorsäure vorhanden. In fast allen Nahrungsmitteln kommen sehr große Mengen von Phosphorsäure vor; über irgend welche Folgen, die der Ausfall, eine Verminderung oder Vermehrung der Phosphorsäure in der Nahrung hätte, ist nichts bekannt. Die Versuche, die darüber entscheiden sollten, ob der „organisch gebundene" Phosphor des Kaseins usw. eine andere Bedeutung hätte als die phosphorsauren Salze, haben nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt.[1]) Von dem Kalk und seiner Bedeutung habe ich gesprochen.

Höchst interessant ist die Ausscheidung der Phosphorsäure, des Magnesiums und des Kalkes, da sie in Abhängigkeit von der Reaktion der Säftemasse, des Blutes und der Gewebe steht. Ich habe schon gelegentlich darauf hingewiesen,[2]) daß das Blut und die Gewebe nicht, wie man früher glaubte, alkalisch reagieren, sondern ziemlich genau neutral. Höber[3]) und andere haben nicht mehr Hydroxylionen nachweisen können als im Wasser. Auch der Harn[4]) ist fast neutral, bei Mensch und Hund ganz schwach sauer, beim Pflanzenfresser ebenso schwach alkalisch.

Diese Neutralität der Gewebe und des Blutes kann bedroht werden, indem im Zellstoffwechsel Säuren und Basen entstehen. Von Säuren, die gebildet werden, kennen wir:

1. Die Kohlensäure, die bei der Verbrennung alles Kohlenstoffes schließlich entsteht.

2. Oxybuttersäure, die bei mangelnder Zuckerverbrennung aus gewissen Teilen des Eiweißes und anscheinend auch aus Fett gebildet wird. Durch weitere Oxydation kann sie zu dem neutralen Azeton werden.

3. Phosphorsäure, die aus dem neutralen Lecithin und den schwachen Säuren Kasein, Vitellin und Nukleinsäure frei wird.

4. Schwefelsäure, die durch Oxydation des neutralen Schwefels des Eiweißes bzw. des Cystins entsteht.

5. Harnsäure, die (Vorlesung 14) aus neutralen oder basischen Körpern entsteht.

---

[1]) H. Zadik, Pflügers Archiv, **77**, 1 (1899). — [2]) Vorlesung 12, auch 7. — [3]) R. Höber, Pflügers Archiv, **81**, 522 (1900); **99**, 572 (1903); L. v. Rhorer, ibid., 86 (1901); H. Friedenthal, Zeitschr. f. allgemeine Physiologie, 1 (1901). — [4]) R. Höber, Hofmeisters Beitr., **3**, 525 (1903); F. Soetbeer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 85 (1902).

6. Milchsäure, die im Muskel und anderen Geweben abnormerweise aus Eiweiß oder Kohlehydraten gebildet werden kann.

7. Glukuronsäure, die vermutlich aus der neutralen Glukose entsteht.

8. Stearinsäure und andere Fettsäuren, die aus den Neutralfetten hervorgehen.

9. Die sauren Valenzen der Eiweißspaltungsprodukte, die ja alle zugleich Säuren und Basen sind. Die sauren Valenzen können stark hervortreten, wenn etwa die NH_2-Gruppe abgespalten wird.

Von Basen, die im intermediären Stoffwechsel gebildet werden können, kennen wir:

1. Ammoniak, aus der Verbrennung des Eiweißes, der Nukleinsäure und des Cholins.

2. Purine und Pyrimidine, die aus der Nukleinsäure entstehen können.

3. Kalium und Natrium, die als neutrale Salze eingeführt und dadurch in Freiheit gesetzt werden, daß die Säuren, an die sie gebunden waren, zu Kohlensäure verbrennen.

4. Cholin aus der Nukleinsäure.

5. Die basischen Valenzen der Eiweißspaltungsprodukte.

Mit diesen heute bekannten Stoffen sind sicher nicht alle Möglichkeiten erschöpft. In den Extraktivstoffen der Muskeln kennen wir (Vorlesung 14) einerseits Phosphorsäure, andrerseits mehrere starke organische Basen. Über die Bindung dieser Substanzen untereinander und an die Eiweißkörper des Muskels wissen wir nichts; hier kann es sehr wohl zu vorübergehenden starken Verschiebungen kommen. Dann aber sprechen vor allem die Beobachtungen von Soetbeer[1]) bei Nierenentzündungen dafür, daß in den Geweben unter Umständen starke Reaktionsveränderungen vorgehen müssen. Er sah, wie von einem Tage zum anderen bald sehr viel mehr Säuren, bald viel mehr Basen im Harn erschienen. Daß die Niere den einen Tag ihre Durchlässigkeit für Schwefelsäure, den anderen für Phosphorsäure, den dritten für Harnstoff einbüßt, sie aber gleich darauf isoliert wiedergewinnt, ist ausgeschlossen. Wenn die Exkretion von Säuren oder Basen plötzlich unterbrochen wird, so liegt das, wie Soetbeer ausführt, darin, daß diese Stoffe irgendwo im Körper gebraucht und gebunden werden, weil intermediär nicht harnfähige basische oder saure Stoffe entstanden sind.

Denn wenn solche Stoffe normaler- oder pathologischerweise auftreten, so wehrt sich der Organismus energisch dagegen. Seine Abwehrmaßregel ist zunächst, wie in Soetbeers Fällen und wie wir es gleich

---

[1]) F. Soetbeer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 35, 85 (1902).

beim Harn genauer verfolgen werden, die Bildung von Basen respektive Säuren, um die betreffenden Stoffe zu neutralisieren. Außerdem aber verfügt der Organismus noch über eine Anzahl Mittel, um seine Neutralität aufrecht zu erhalten:

1. spielt eine sehr wesentliche Rolle die Doppelnatur der Eiweißkörper und ihrer Spaltungsprodukte (Vorlesung 12), die sowohl Säuren wie Basen in bedeutender Menge neutralisieren können. Da die Eiweißkörper so schwache Basen und Säuren sind, kommt es immer zu hydrolytischer Dissoziation und die Neutralisierung ist nie vollständig. Zumal beim Titrieren mit Indikatoren kann man sie oft gar nicht bemerken, aber der größte Teil der OH- oder H-Ionen wird so neutralisiert;

2. kommt sehr wesentlich die Doppelnatur der Kohlensäure in Betracht, entweder als neutrales Gas, CO_2, durch die Lungen zu entweichen, oder als Säure, CO_3H_2, mit Alkalien Salze, und zwar zwei Reihen von Salzen, saure und neutrale, zu bilden. Im Blutplasma sind immer nebeneinander CO_3Na_2, CO_3HNa und physikalisch absorbiertes Kohlendioxyd, CO_2, vorhanden. Ihr Mengenverhältnis wechselt je nach der Kohlensäureproduktion und der Stärke der Atmung in jedem Augenblick;

3. können Schwefel- und Glukuronsäure in Ester verwandelt und ihr saurer Charakter dadurch abgeschwächt werden;

4. kann aus kohlensaurem Ammoniak, das leicht dissoziierbar ist, neutraler Harnstoff gebildet werden.

Die Bildung schwer löslicher Salze, wie des schwefelsauren, phosphorsauren Kalkes, der phosphorsauren Ammoniak-Magnesia kann zwar an sich die Reaktion nicht ändern, wohl aber eine Säure oder eine Base irgendwo fixieren.

Im Harn, wo wir die Verhältnisse am besten kennen, erfolgt die Beseitigung von im Überschuß vorhandenen Säuren oder Basen dadurch, daß die Niere sie durch Ammoniak oder durch Kohlensäure neutralisiert. Ob auch die Ausscheidung der Salzsäure und der Schwefelsäure zu diesem Zwecke reguliert werden können, wissen wir nicht, doch ist es nicht wahrscheinlich; auch wissen wir nicht, ob etwa das Kreatinin, das Vitiatin und die Guanidine[1]) mit dieser Funktion zu tun haben, oder ob sie nur als überschüssig vorhandene Körper ausgeschieden werden, die ihrerseits der Neutralisierung bedürfen. Dagegen ist das Auftreten der Kohlensäure und des Ammoniaks deutlich von dieser ihrer Bestimmung abhängig. Wird reichlich saurer Magensaft sezerniert oder wird gar im Experiment Magensaft nach außen abgeleitet, so fehlt für das Natrium die Säure und der

---

[1]) Vgl. Vorlesung 14.

Harn enthält reichlich Kohlensäure. Harn, der während der Scheinfütterung entleert ist, braust bei Säurezusatz auf wie Sodawasser.[1] Wenn dagegen im Diabetes, im Hunger oder bei Lebererkrankungen Oxybuttersäure oder andere organische Säuren gebildet werden, geht der Ammoniakgehalt des Harnes rapide in die Höhe.[2] Führt man den Patienten therapeutisch $NaHCO_3$ zu, so fällt der Ammoniakgehalt, da nun das Na die Säuren neutralisiert. Auch die Schwefelsäure, die im Hunger aus zerfallendem Eiweiß entsteht und nicht wie bei der gewöhnlichen Nahrungszufuhr Alkalien zu ihrer Neutralisierung vorfindet, läßt das Ammoniak im Harn steigen. Bei seinen Nierenkranken, die alle Harnbestandteile in wilder Unregelmäßigkeit ausschieden, sah Soetbeer das Ammoniak immer mit den starken Mineralsäuren parallel gehen, während es von den anderen stickstoffhaltigen Bestandteilen ganz unabhängig war. Die Ammoniakausscheidung im Harn gilt seit Jahren als ein Gradmesser für die Säurebildung, die Azidosis, im Körper, was sie natürlich eigentlich nur sein kann, wenn auch die Menge der freien Alkalien und der anorganischen Säuren bekannt ist, also eine vollkommene Bilanz vorliegt, wie sie Soetbeer und Moritz aufgestellt haben.

Durchaus abhängig von der Reaktion der Säftemasse, und darum mußte ich auf diese hier eingehen, ist nun die Ausscheidung der Phosphorsäure und der beiden Basen. Ich habe in Vorlesung 15 ausgeführt, daß eine allgemeine Gesetzlichkeit darin liegt, daß lösliche Körper mit dem Harn, unlösliche mit dem Kot ausgeschieden werden. Nun hängt die Löslichkeit von Kalk und Phosphorsäure, wenn sie gemeinsam in Lösung sind, von der Reaktion der Lösung ab. Der neutrale phosphorsaure Kalk, $(PO_4)_2Ca_3$, ist unlöslich, die anderen beiden Salze des Kalkes mit der Phosphorsäure dagegen löslich; phosphorsaurer Kalk wird durch Salzsäure gelöst, durch Natronlauge gefällt, und bei der ungefähr neutralen Reaktion der Säftemasse verteilen sich Kalk und Phosphorsäure immer auf Harn und Kot. In welchem Maße sie dies tun, das hängt von dem Vorhandensein der anderen Säuren und Basen ab und ist ein Mittel zur Neutralhaltung des Körpers.

Bei Kalk konnte Rüdel[3]) die im Harn ausgeschiedenen Mengen steigern oder herabsetzen, wenn er Salzsäure oder wenn er phosphorsaures Natron gab. Am größten ist der relative Anteil der Niere an der Kalkelimination im Hunger, da dann wenig Alkali zur Verfügung steht und außerdem organische Säuren gebildet werden, die lösliche Kalksalze haben und außer

---

[1]) E. O. Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exper. Path. und Pharmak., **33**, 336 (1894). — [2]) A. Magnus-Levy, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **42**, 149 (1899); **45**, 389 (1900); F. Soetbeer und Genossen, ibid., **50**, 302 (1902); F. Moritz, Deutsches Arch. f. klin. Med., **84**, 345 (1905). (Auch **80**, 409 und **83**, 367). — [3]) G. Rüdel, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **33**, 79 (1894).

durch Ammoniak durch Kalk neutralisiert werden müssen. Müller und Munk[1]) fanden, daß beim hungernden Menschen 81—84% des Kalkes mit dem Harn entleert werden. Beim Fleischfresser, bei dem die Azidosis wegfällt, werden nur 27% des Kalkes mit dem Harn entleert[2]), beim Pflanzenfresser, bei dem viel Kalium und Natrium für den Harn zur Verfügung steht und die Nahrung überhaupt meist einen Alkaliüberschuß hat, nur 3—6%; beim Pferd fand Tangl[3]) 0·7—2·7 *g* im Harn, 17—22 *g* im Kot. Der Mensch steht wie gewöhnlich in der Mitte, im Harn werden meist nur 0·15—0·2 *g* Kalk pro die ausgeschieden, im Kot das Zehnfache. Bei einer Kost, die kein Gemüse und keine Milch enthielt, beobachtete Bunge[4]) aber 0·33 *g* im Harn, und höchst interessant sind die Beobachtungen von Soetbeer[5]), die dann von ihm und Krieger[6]) und Tobler[7]) bestätigt wurden: bei Erkrankungen des Dickdarmes kann es vorkommen, daß die Dickdarmschleimhaut den Kalk nicht mehr gut abscheiden kann. Dann steigt die Kalkmenge im Harn um das Doppelte. Soetbeers Patientin schied im Durchschnitt 0·418 *g* Kalk im Tage aus, eine genau gleich genährte Kontrollperson nur 0·155 *g*. Die Kalkausscheidung im Kot war bei der Patientin um die entsprechende Menge kleiner; infolge des im Verhältnis zur Phosphorsäure übermäßig hohen Kalkgehaltes kam es im Harn zur Ausscheidung von phosphorsaurem Kalk, der Harn wurde trübe entleert. Man hat das Phosphaturie genannt, Tobler spricht richtiger von Calcariurie.

Ähnlich wie der Kalk verteilt sich die Ausscheidung des Magnesiums immer auf Harn und Kot, nur daß bei der größeren Löslichkeit seiner Salze relativ mehr in den Harn geht. Die Hungerer[8]) schieden über 90% mit dem Harn aus, zusammen 0·14—0·2 *g* pro Tag. Bei gewöhnlicher Nahrung kommen nach Gumpert[9]) etwa gleich viel auf Harn und Kot, je etwa 0·1 *g*. Beim Pferde gehen nach Tangl[10]) 60—70% in den Kot.

Magnesiumsalze haben einen sehr merkwürdigen Einfluß auf das Nervensystem. Subkutan in einer Menge von 1·5 *g* pro Kilo dem Tier eingeführt, bewirken sie, wie Meltzer und Auer[11]) gefunden haben, für kürzere Zeit ausgedehnte Lähmungen, Anästhesien, tiefe Narkose. Bei intra-

---

[1]) Virchows Archiv, Supplementheft zu Bd. 131 (1893). — [2]) F. Voit, Zeitschr. f. Biol., **29**, 325 (1893). — [3]) F. Tangl, Pflügers Archiv, **89**, 227 (1902). — [4]) G. v. Bunge, Physiol. Chemie, S. 420. — [5]) F. Soetbeer, Jahrb. f. Kinderheilk., **54**, 1 (1901). — [6]) F. Soetbeer und H. Krieger, Deutsches Arch. f. klin. Med., **72**, 553 (1902). — [7]) L. Tobler, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **52**, 116 (1904). — [8]) Virchows Archiv, Supplementheft zu Bd. 131 (1893). — [9]) E. Gumpert, Med. Klinik, 1905, Nr. 41. — [10]) F. Tangl, Pflügers Archiv, **89**, 227 (1902). — [11]) S. J. Meltzer und J. Auer, Americ. Journ. of Physiology, **14**, 366 (1905); S. J. Meltzer, Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 3.

duraler Einspritzung genügen sehr kleine Mengen, 0·02 *g* Magnesiumsulfat pro Kilo, um Menschen und Tiere ganz wie durch Kokain oder Stovain zu anästhesieren und auch bei subkutaner Einspritzung wirken recht kleine Dosen, wenn man nur die Ausscheidung durch die Niere verhindert. Die Benutzung der Magnesiumsalze in der Therapie muß abgewartet werden; physiologisch ist es von höchstem Interesse, daß ein normaler Bestandteil aller Gewebe und der Körperflüssigkeiten, wenn seine Konzentration steigt, derartig giftig ist. Man macht zahllose Male den Versuch, Fragen des intermediären Stoffwechsels dadurch zu entscheiden, daß man einen der im Stoffwechsel auftretenden Körper in ungewöhnlich großer Menge gibt und dann sein Verhalten, seine Schicksale und seine Ausscheidung prüft. Das überraschende Verhalten der Magnesiumsalze bei Erhöhung der Konzentration muß uns sehr vorsichtig machen, von solchen Beobachtungen auf das normale Geschehen im Organismus zu schließen.

Wie Kalk und Magnesium verteilt sich auch die Phosphorsäure bei der Ausscheidung aus dem Körper auf Harn und Kot. Bei den Hungerern mit ihrer Acidosis gingen mehr als 90% in den Harn, bei Nahrungsaufnahme hängt die Verteilung auf die beiden Wege von der Art der vorhandenen Basen ab. Ist wenig Kalk in der Nahrung enthalten, so geht sie zum größten Teil — fünf Sechstel und mehr[1]) —, an Natrium, Kalium, Magnesium gebunden, in den Harn, bei hohem Kalkgehalt der Nahrung kann die Hälfte der Phosphorsäure mit dem Kot den Körper verlassen, ihre Menge dort 2 *g* und mehr betragen.[2]) Die Gesamtmenge der Phosphorsäure, die der Mensch im Tage ausscheidet, beträgt wohl selten unter 3 *g*, oft das Doppelte und mehr.[3]) Beim Pferd geht nach Tangl[4]) nahezu die gesamte Phosphorsäure in den Kot. Sie ist im Kot zum größten Teil als unlöslicher phosphorsaurer Kalk vorhanden, doch fand selbst bei hohem Kalkgehalt Soetbeer[2]) einen Phosphorsäureüberschuß, der mindestens zum Teil an Magnesium gebunden ist.

Daß Kalk, Magnesium und Phosphorsäure im Gegensatz zu den Alkalien, zum Chlor und dem Stickstoff den Körper nur ganz langsam verlassen, habe ich erwähnt. Es ist deshalb bei kurzdauernden Versuchen nicht möglich, die im Harn und Kot ausgeschiedenen mit den gleichzeitig aufgenommenen Mengen zu vergleichen, was Stoffwechseluntersuchungen natürlich sehr erschwert. Wie die Erscheinung zusammenhängt, wissen wir nicht. Körperfremde Salze, Strontium[5]), Baryum[6]), Lithium[7]), Caesium, Rubi-

---

[1]) J. Kaup, Zeitschr. f. Biologie, **42**, 221 (1903). — [2]) F. Soetbeer, Jahrbuch f. Kinderheilkunde, **54**, 1 (1901). — [3]) W. Camerer, Zeitschr. f. Biologie, **45**, 1 (1904). — [4]) F. Tangl, Pflügers Archiv, **89**, 227 (1902). — [5]) L. B. Mendel u. H. C. Thacher, Americ. Journ. of Physiology, **11**, 5 (1904). — [6]) L. B. Mendel und D. F. Sicher, Americ. Journ. of Physiology, **16**, 147 (1906). — [7]) F. Berger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **55**, 1 (1906).

dium[1]), verhalten sich genau so und es ist dabei kein Unterschied, ob sie in der Hauptsache durch den Darm ausgeschieden werden, wie Baryum und Strontium, oder größerenteils durch die Niere wie die anderen Stoffe. Immer lassen sich nach einer einzigen Injektion noch 20—30 Tage lang Spuren im Harn oder Kot nachweisen.

Wie die Erscheinung zusammenhängt, wissen wir noch gar nicht. Die eingespritzten Salze scheinen sich zunächst in den Muskeln abzulagern, die ja auch für Kochsalz und Wasser Reservoire sind (Vorlesung 18). Vielleicht spielt ein intermediärer Kreislauf eine Rolle. Brauer[2]) hat beim Methylenblau und weniger deutlich beim Lithium beobachtet, daß sie zwar auch durch den Harn, nebenher aber auch durch die Galle ausgeschieden werden. So kommt ein Teil des subkutan eingespritzten oder des im Darm resorbierten Methylenblaus immer von neuem wieder durch die Galle in den Darm und wird wieder resorbiert; es muß auf diese Weise eine sehr lange Zeit bis zur endgültigen Elimination verstreichen. Wer will, kann nach berühmten Mustern ein ewiges Kreisen annehmen.

3. Das Eisen.[3])

Zu den regelmäßigen Bestandteilen jeder Zelle gehört auch das Eisen. Außerdem ist das Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff, eisenhaltig. Im Hämoglobin enthält der Mensch etwa 3 *g* Eisen, wie viel im Gewebe, ist nicht bekannt, auf Grund gewisser, sehr unsicherer Schätzungen kann man 1—3 *g* annehmen.

Etwas Eisen ist in den meisten Nahrungsmitteln enthalten. Nach den Analysen von Bunge[4]) enthalten die wichtigeren in 100 *g* der Trockensubstanz:

Zucker	0 *mg*	Eisen	Kartoffeln . . .	6·4 *mg*	Eisen
Reis	1—2 *mg*	„	Erbsen . . .	6·2—6·6 *mg*	„
Weizenmehl, fein .	1·6 *mg*	„	Karotten . . .	8·6 *mg*	„
Milch	2·3 *mg*	„	Rindfleisch . . .	17 *mg*	„
Pflaumen . . .	2·8 *mg*	„	Spargel	20 *mg*	„
Gerste	4·5 *mg*	„	Eidotter . .	10—24 *mg*	„
Roggen	4·9 *mg*	„	Spinat . .	33—39 *mg*	„

Die Aufnahme wechselt also stark, ist aber bei dem geringen Eisengehalt des Körpers immer hinreichend für den Bedarf. Die Ausscheidung erfolgt, wie Gottlieb[5]) gezeigt hat, durch den Kot. Zwischen Resorption und Ausscheidung kann das Eisen in der Leber gespeichert werden.[5])

[1]) L. B. Mendel u. O. E. Clossen, Americ. Journ. of Physiol., **16**, 152 (1906). — [2]) L. Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **40**, 182 (1903). — [3]) Zusammenstellung der Literatur bei E. Meyer, Ergebnisse der Physiologie, 5 (1906). — [4]) G. v. Bunge, Zeitschr. f. Biologie, **45**, 534 (1904). — [5]) R. Gottlieb, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 15 (1890).

Stockman und Greig[1]) beobachteten bei vier gesunden Menschen mit frei gewählter Nahrung am Tage 3, 5, 8 und 10 *mg*. Doch kommen auch noch höhere Zahlen vor. Im Harn werden immer nur Spuren ausgeschieden, weniger als 1 *mg*, und diese geringen Mengen gehören anscheinend nicht der Harnflüssigkeit an, sondern der sog. Nubekula, d. h. den Leukozyten und dem Schleim von den Harnwegen.

Über die Verbindungen, in denen dieses nicht zum Hämoglobin gehörige Eisen enthalten ist, wissen wir gar nichts. Bunge[2]) hat aus dem Eidotter einen phosphor-, eiweiß- und eisenhaltigen Körper dargestellt, der seiner Meinung nach Eisen in organischer Bindung, d. h. nicht als Ion enthält, und der die Muttersubstanz des Hämoglobins und der anderen eisenhaltigen Verbindungen des Küchleins sei. Er nennt ihn Hämatogen. Einen ähnlichen Körper, das Ferratin, hat Schmiedeberg[3]) aus der Leber dargestellt. Ich muß aber aufs energischeste betonen, daß weder Hämatogen noch Ferratin den Eindruck chemischer Individuen machen.[4]) Sie ähneln am meisten den Atomkomplexen, die man durch Pepsinsalzsäure oder sonst durch leichte Spaltung aus den phosphorhaltigen Eiweißkörpern von der Art des Kaseins, den früher sog. Nukleoalbuminen, abspalten kann. Man bezeichnet sie wegen einer gewissen äußerlichen Ähnlichkeit mit der Nukleinsäure als Pseudo- oder Paranukleine. Eine der Eigenschaften, die sie mit der Nukleinsäure teilen, ist die, daß sie, so wie man sie aus den Geweben darstellt, außer mit anderen Körpern auch immer mit Eisen verunreinigt sind, und daß dies Eisen die Reaktionen des Eisenions mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium nicht gibt, auch mit Salzsäurealkohol nicht zu extrahieren ist. Es lag gewiß nahe, an eine chemische Bindung des Eisens an die Paranukleine zu denken. Aber diese Vermutung wurde gegenstandslos, als Kossel[5]) und sein Schüler Ascoli[6]) aus Hefe die sogenannte Plasminsäure darstellten, eine Metaphosphorsäure, bzw. das Salz einer solchen mit einer organischen Base, und seit es wahrscheinlich ist (vgl. Vorlesung 14), daß in der Nukleinsäure und den „Pseudonukleinen“ eine Metaphosphorsäure enthalten ist. Plasminsäure und Metaphosphorsäure „maskieren“ nämlich, wie Ascoli fand, Eisen. Setzt man zu einer Lösung von Metaphosphorsäure soviel Eisenchlorid hinzu, wie durch die überschüssige Säure in Lösung gehalten werden kann, stumpft mit Ammoniak ab und fällt mit Alkohol und Äther, so erhält man einen in Wasser, Salzsäure und Ammoniak lös-

---

[1]) R. Stockman u. E. D. W. Greig, Journ. of Physiology, **21**, 55 (1897). — [2]) G. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **9**, 49 (1884). — [3]) O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **33**, 101 (1893). — [4]) Vgl. O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 2. Auflage, Braunschweig 1904, S. 128, 199, 219. — [5]) A. Kossel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1893, S. 157. — [6]) A. Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **28**, 426 (1899).

lichen Körper, in dem das Eisen mit wenig Schwefelammonium gar nicht, mit mehr auch nicht sofort nachgewiesen werden kann, und aus dem es mit Salzsäure-Alkohol auch nicht sofort extrahierbar ist. Wenn man also in Gewebsextrakten die Eisenreaktionen nicht erhält, so beweist das gar nichts für die Bindung des Eisens, das sehr wohl als Ion vorhanden sein kann, sondern beweist nur, daß in diesen Extrakten neben dem Eisen Metaphosphorsäure oder ein Derivat von ihr enthalten ist.

Diese Feststellung, meine Herren, ist von größter Bedeutung für die Frage der Eisenresorption. Denn auf Grund seiner irrigen Annahme von der organischen Bindung des Eisens im Hämatogen und in den Geweben hat Bunge[1]) seinerzeit die Lehre aufgestellt, nur das organisch gebundene Eisen könnte vom Organismus resorbiert und zum Aufbau der eisenhaltigen Zellsubstanz und des Hämatins verwendet werden. „Hämatogen" nannte er den von ihm dargestellten Körper, den „Erzeuger des Hämatins". Stoffwechselversuche, die er daraufhin anstellte, schienen ihm seine Annahme zu beweisen. Er gab Tieren Eisensalze mit dem Futter zu fressen und fand genau die verfütterte Eisenmenge im Kot wieder, also war dies anorganische Eisen, so schloß er, gar nicht resorbiert worden. Die Lehre Bunges, des großen Meisters der Aschenanalyse, fand unter Physiologen und Pharmakologen viel Beifall. Aber die Kliniker widersprachen. Galt doch das Eisen, das „anorganische" Eisen, das Eisensulfat der Blaudschen Pillen etc., von jeher als eines der wirksamsten Arzneimittel. Nach Blutverlusten und infolge von Bluterkrankungen ist der Organismus anämisch oder blutarm, man findet eine Verarmung des Blutes an Hämoglobin; bei der Bleichsucht oder Chlorose, die Mädchen im Alter von 16—21 Jahren befällt, ist die Abnahme des Hämoglobingehaltes der roten Blutkörperchen sogar das Hauptsymptom der Krankheit. Endlich sehen kranke, sich elend fühlende Menschen ganz allgemein blässer aus als gesunde und kräftige. Das letztere beruht zwar vielfach auf Blutverteilung in den Gefäßen und hat mit dem Hämoglobin- und Eisengehalt des Körpers gar nichts zu tun, aber es trug dazu bei, Blutarmut bei Ärzten und Laien populär und die Eisentherapie einleuchtend zu machen. Jahrelang konnte man, wenn die Praktiker den Physiologen und Pharmakologen theoretische Voreingenommenheit vorwarfen, immer die Bungesche Lehre vom Eisen zitieren hören, die der Erfahrung widersprach.

So wurde versucht, sie zu widerlegen, und mit Erfolg. Daß die chemische Grundlage von Bunges Lehre irrig ist, habe ich Ihnen eben gesagt. Aber auch die Stoffwechselversuche gewannen ein anderes Aus-

---

[1]) G. v. Bunge, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1. Aufl., 1887. Den wenig modifizierten Standpunkt vertritt Bunge auch in den neueren Auflagen.

sehen, als Kunkel[1]) nicht Tiere im Eisengleichgewicht verwendete, sondern solche, die er durch Aderlässe blutarm und eisenarm gemacht hatte. Es ergab sich, daß anorganische Eisensalze im Dünndarm reichlich resorbiert werden, daß die Schleimhaut des Blinddarmes und Dickdarmes aber das überschüssige Eisen wieder in den Darm ausscheidet. Wenn sich beide Prozesse das Gleichgewicht halten, so findet man im Kot die gleiche Menge von Eisen wie in der Nahrung. Am Ende des Dünndarmes aber — das konnte Honigmann[2]) bei einer Patientin mit Blinddarmfistel beobachten — enthält der Chymus vom verfütterten Eisen keine Spur. Kunkel und Abderhalden[3]) zeigten ferner an eisenarmen Tieren, daß Eisensalze auch zur Blutbildung verwertet werden, daß Hämatin aus ihnen entsteht. Ja Hochhaus und Quincke[4]) konnten auf Grund mikroskopischer Befunde an Mäusen, Ratten und Meerschweinchen weiterhin feststellen, daß Eisensalze, Eisen im Hämatin und Eisen in den natürlichen Nahrungsmitteln alle in gleicher Form resorbiert werden, nämlich als Eisenion. Sie konnten bei Verfütterung mit Eisensalzen in den Epithelien des Duodenums Eisen mit den gewöhnlichen Reaktionen nachweisen und sie sahen mikroskopisch zwar weniger Eisen, aber genau dieselben Bilder, als sie Tiere untersuchten, die lediglich ihr gewöhnliches Futter mit den darin enthaltenen Eisenverbindungen gefressen hatten. Die Versuche von Hochhaus und Quincke hat Abderhalden[5]) an einem großen Tiermaterial, Hunden, Katzen und Kaninchen, Hofmann[6]) auch am Menschen bestätigt, auch Homstin gab dieselben Resultate.[5]) Sie alle bekamen die gleichen mikroskopischen Bilder im Dickdarmepithel bei der Ausscheidung des Eisens.

Der Körper spaltet also aus den ihm gebotenen Eisenverbindungen, falls diese nicht Salze sind, das Eisen ab — wir wissen heute noch nicht, durch welches Ferment — und verwandelt es in das Ion Eisen, andrerseits kann er bei Bedarf das Eisen aber auch wieder entionisieren und in das Hämatinmolekül einfügen, um es endlich, falls er es nicht braucht, wieder als Ion auszuscheiden. Im Prinzip verläuft die Resorption anorganischen und „organisch gebundenen" Eisens gleich; kleine, sekundäre Unterschiede in der Ertragbarkeit, Verdaulichkeit und Verwertbarkeit mögen bestehen. Es ist ja auch nur unter Schwierigkeiten möglich, das Eiweiß der Nahrung durch die Aminosäuren zu ersetzen, die normalerweise im Darm aus ihm entstehen.

Ich bin auf die historische Entwicklung, die die Physiologie des Eisens in den letzten 20 Jahren durchgemacht hat, etwas näher einge-

---

[1]) A. Kunkel, Pflügers Archiv, **61**, 595 (1895). — [2]) G. Honigmann, Arch. f. Verdauungskrankh., **2** 296 (1896). — [3]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. Biol., **39**, 193 u. 483 (1900). — [4]) H. Hochhaus und H. Quincke, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **37**, 159 (1896). — [5]) E. Abderhalden, Zeitschr. f. Biol., **39**, 113 (1900). — [6]) A. Hofmann, Virchows Archiv, **151**, 488 (1898).

gangen, obwohl diese Entwicklung beendigt ist. Denn sie bildet einen lehrreichen Beleg für die Gefährlichkeit, aus negativen Resultaten physiologische Schlüsse zu ziehen. Beruhte doch Bunges Lehre in der Hauptsache darauf, daß es ihm nicht gelang, das Eisen in den eisenhaltigen Gewebsextrakten ohne vorherige Veraschung nachzuweisen. Wenn man eine Eisenbahnlinie in unbekanntes Gebiet vorschiebt, und der Bau kommt an einer beliebigen Stelle vorübergehend zum Stocken, so wird niemand diesen Punkt als endgültige Grenze ansehen, hinter der ein ganz neues und anderes Land liege. In der Biologie aber hat man nur zu oft ein augenblickliches Ende für eine dauernde Grenze gehalten.

Die Folge der Anschauungen von der besseren Resorption des „organischen" Eisens sind die Eisenpräparate, mit denen die chemische Industrie den Markt überschwemmt. Ich sagte Ihnen, daß es für die Verdauung vielleicht schonender ist, das Eiweiß im Hämatin oder einem Hämatinderivat einzuführen, aus dem es langsamer aufgesogen wird, als aus Eisenpillen oder Eisenpulvern. Auch sollen Eisensalze die Magenverdauung beeinträchtigen. Über all das kann nur die Praxis entscheiden, und gerade bei einem Mittel, das wie das Eisen häufig durch Monate hindurch fortgegeben wird, ist es für den Arzt von erheblicher Wichtigkeit, daß er mehrere, verschieden aussehende und verschieden schmeckende Eisenpräparate besitzt, mit denen er wechseln kann. Auch mögen in manchen der künstlichen Eisenpräparate noch Eiweiß und vielleicht noch unbekannte Stoffe von Nutzen sein. Aber die Reklame, die mit immer neuen Mitteln getrieben wird, ist allmählich ein Unfug geworden, gegen den sich alle, die etwas von Ernährungsfragen verstehen, wenden sollten, zumal wenn sich die Anpreisungen an das nichtsachverständige Publikum richten, dem Preise abverlangt werden, die zu dem Nutzen der Präparate in keinem Verhältnis stehen. Am überraschendsten mutet es uns vielleicht an, daß eines dieser Eisenpräparate als die natürliche Eisen-Mangan-Verbindung der Nahrung bezeichnet wird. Bekanntlich steht das Mangan dem Eisen chemisch außerordentlich nahe und einige Experimentatoren haben einmal gehofft, das Mangan zum Vergleich bei Eisenexperimenten heranziehen zu können. Kobert[1]) zeigte aber bald, daß das unmöglich war, weil das Mangan sich zum Körper ganz anders verhält. Es ist erstens, wenn es in den Körper gebracht wird, ein starkes Gift und wird zweitens vom Darm überhaupt nicht resorbiert. Damit sind manganhaltige Präparate wenigstens unschädlich, aber Sie sehen, meine Herren, was von der Reklame gewagt wird.

4. Körperfremde anorganische Stoffe.

Daß gelegentlich experimenti causa verschiedene Metalle eingespritzt oder verfüttert wurden, habe ich erwähnt (Mangan, Strontium, Rubidium,

---

[1]) R. Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **16**, 361 (1883).

Caesium, Lithium), aber auch sonst kommt die Resorption fremder Stoffe durch Zufall oder zu therapeutischen Zwecken gelegentlich vor.

Am interessantesten ist das Jod. Bekanntlich bilden alle aromatischen Verbindungen Jodsubstitutionsprodukte und da in den Eiweißkörpern drei aromatische Körper enthalten sind — Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan —, so gibt es auch Jodeiweiße (ebenso Brom-, Chlor-, Fluoreiweiße), in denen das Jod nicht als Ion, sondern in organischer Bindung enthalten ist.[1]) Ganz entsprechend entstehen Jodfette durch Anlagerung von zwei Atomen Jod an die ungesättigte Ölsäure. Derartige natürlich vorkommende Jodeiweiße haben Baumann[2]) in der Schilddrüse, Drechsel[3]), Mörner[4]) und andere in Korallen, Harnack[5]) u. a. in Schwämmen gefunden.

Durch Spaltung des Jodeiweißes der Korallen entsteht Dijodtyrosin[6]), durch Spaltung des Jodeiweißes der Schilddrüse das Jodothyrin, dies letztere ist von besonderem Interesse, weil das Hormon der Schilddrüse an ihm haftet, so daß es die physiologischen Eigenschaften der Schilddrüsenextrakte besitzt.[7]) Vielleicht ist es das Hormon.

Physiologisch interessant ist die Eigenschaft der Korallen und der Zellen der Schilddrüse, das ihnen in minimaler Menge als Ion gebotene Jod zu entionisieren und damit reichlich zu speichern. Andrerseits wird aus verfütterten Jodeiweißen und Jodfetten das Jod abgespalten — der Ort dieser Spaltung ist unbekannt — und kreist dann im Körper als Jodnatrium. Die Jod- und Bromeiweiße sind daher als Mittel benutzt worden, die betreffenden Salze dem Organismus langsam zuzuführen, allmählicher, als es bei Zufuhr von Jod- oder Bromkalium möglich ist. Nach den interessanten Beobachtungen von Falta[8]) werden jodierte Eiweiße langsamer umgesetzt als nicht jodierte. Ausgeschieden wird das Jod nach den Untersuchungen von Heffter[9]) und seinen Schülern zum größten Teil mit dem Harn. Andere Teile gehen in den Speichel, wo die Jodreaktion früh nachweisbar ist, auch wohl in andere Teile des Verdauungskanales, in den Schweiß und die Milch.[10]) In den Magen geht Jod nicht, wohl aber Brom

---

[1]) O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, Braunschweig 1904. Daselbst alles Nähere über diese Körper, S. 117ff. — [2]) E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 21 und 22 (1895 und 1896). — [3]) Drechsel, Zeitschr. f. Biologie, **33**, 84 (1906). — [4]) C. T. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **51**, 33 (1907). — [5]) E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **24**, 412 (1898). — [6]) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **51**, 64 (1907). — [7]) Baumann, l. c.; E. Roos, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **28**, 40 (1899); A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **27**, 14 (1899); **32**, 121 (1901); daselbst Literaturübersicht; Pflügers Archiv, **79**, 450 (1900). — [8]) W. Falta, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, **86**, 519 (1906). — [9]) A. Heffter, Ergebnisse der Physiologie, II, Biochemie, 104 (1903); Anten, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 48 (1902); F. Berger, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **55**, 1 (1906); Jenny, Diss., Bern; S. Lipschütz, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 75, H. 2 und 3 (1905). — [10]) E. Rost, Deutsche Klinik am Ausgang des 20. Jahrhunderts, **1**, 9. Vorlesung (1902).

(vgl. Vorlesung 5, auch 17). Die Ausscheidung durch den Harn erfolgt zum größeren Teile in den ersten 12 Stunden, zieht sich aber dann wie die der oben genannten Metalle tage- und wochenlang hin und klingt erst ganz allmählich ab. Vielleicht liegt auch hier ein intermediärer Kreislauf durch den Speichel vor. Das Jod können wir leicht nachweisen; wir müssen aber bei organischen Körpern, bei denen das nicht der Fall ist, auch immer an die Möglichkeit langer Nachwirkungen denken.

Ein weiterer Stoff, der nicht selten in unserer Nahrung vorkommt, ist die Borsäure, da sie seit langem als Konservierungsmittel für Fleisch, Fisch, Milch, Konserven und andere Nahrungsmittel verwendet worden ist. In Deutschland ist der Zusatz von Borsäure zur menschlichen Nahrung verboten, da die Untersuchungen von Rost[1]) ergeben hatten, daß die Borsäure kein indifferenter Stoff ist, sondern ein Gift. Sie bewirkt beim Menschen auf noch unaufgeklärte Weise eine gesteigerte Kohlensäureausscheidung ohne gleichzeitige Steigerung der Stickstoffausscheidung, also einen vermehrten Fettzerfall; außerdem bewirkt sie eine Vermehrung der Trockensubstanz und besonders des Wassergehaltes des Kotes. Borsäure wird leicht resorbiert. Besonders genau sind wir durch Rost über ihre Ausscheidung unterrichtet, die er beim Menschen und bei Tieren nach Aufnahme per os und nach subkutaner Injektion quantitativ bestimmte. Es erwies sich, daß immer nahezu die gesamte Borsäure mit dem Harn entleert wird, und zwar 41—57% in den ersten 12, 61—76% in den ersten 24 Stunden. Die endgültige Elimination aber zog sich auch hier, langsam absinkend, über mehrere Tage hin. Borsäure muß also irgendwo gespeichert werden. Denn hier kann an einen intermediären Kreislauf nicht gedacht werden, vielmehr geht die Borsäure in die anderen Sekrete nur in Spuren über. Rost hat sie im Speichel, im Darmkanal, im Schweiß und in der Milch erscheinen sehen, aber nur in so minimalen Mengen, daß sie für die Herausbeförderung aus dem Organismus nicht in Betracht kommen, und daß wir sie niemals nachweisen könnten, wenn wir nicht in der Flammenreaktion eine so unendlich empfindliche Methode hätten. Diese ungewöhnliche, vielleicht allzu große Empfindlichkeit unserer Reaktionen ist bei allen Metallen und anorganischen Säuren in Rechnung zu ziehen. Von ihnen

---

[1]) E. Rost, Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte, **19**, H. 1 (1902); Borsäure als Konservierungsmittel, Berlin, Springer, 1903; Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 7 u. 8; Berliner physiologische Gesellschaft, 1903; A. Weitzel, Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte, **19**, H. 1 (1902); M. Rubner, ibid., **19**, H. 1 (1902); speziell die Ausscheidung der Borsäure behandelt Rost: Berliner physiologische Gesellschaft, 1899: Arch. internationales de Pharmakodynamie, **15**, 291 (1905); G. Sonntag, Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte, **19**, H. 1 (1902); E. Rost, Die deutsche Klinik am Anfange des 20. Jahrhunderts, **1**, 9. Vorlesung (1902).

können wir, wie sich bei Rosts Versuchen deutlich zeigt, Mengen erkennen, die wir sonst bei unseren physiologischen Versuchen nie in Rechnung ziehen. Jordan[1]) hat einmal darauf hingewiesen, daß man von einem Ausscheidungsorgan nur sprechen könne, wenn der auszuscheidende Stoff in dem betreffenden Sekret angereichert wurde und in größerer Konzentration vorhanden sei als sonst im Körper. Wenn ein Stoff sich einfach im Körper verbreite und wie überall hin auch in ein bestimmtes Sekret in Spuren überginge, könne man das nicht Ausscheidung durch das betreffende Sekret nennen. In dieser Allgemeinheit halte ich den Satz nicht für richtig. Der Harn kann gelegentlich weniger Chlornatrium enthalten als das Blut, und es ist wohl denkbar, daß ein Metall sich in minimalster Menge überall hin verbreitet, von den anderen Stellen aber wieder zurückströmt; nur im Darm geht es mit Schwefelwasserstoff eine unlösliche Verbindung ein und wird auf diesem Wege mit dem Kot eliminiert, ohne daß die Darmwand spezifisch ausscheidende Fähigkeiten hätte. Aber die quantitative Bedeutung der Ausscheidungswege muß in der Tat immer berücksichtigt werden, und das ist bei leicht nachweisbaren Körpern nicht immer geschehen.

Das gilt z. B. von den Schwermetallen, deren Verbleib auch oft nur durch die Spektralanalyse oder andere Farbenreaktionen ermittelt wurde. Sie verhalten sich meist dem Eisen analog, sind recht schwer resorbierbar, weil sie im Darm mit Schwefelwasserstoff und Eiweiß unlösliche Verbindungen eingehen. Gelangen sie doch ins Körperinnere, so werden sie meist in der Leber abgelagert[2]) und als unlösliche Körper allmählich in den Darmkanal ausgeschieden, und zwar nach der Zusammenstellung von Rost[3]) Quecksilber, Wismut und Blei hauptsächlich von der Dickdarmschleimhaut. Wismut wird auch in den Magen und verschiedene Schwermetalle (Kupfer, Blei, Quecksilber) in die Galle ausgeschieden.

Arsen wird in der Leber gespeichert und hauptsächlich mit dem Harn entleert.[4])

---

[1]) R. Jordan, Pflügers Archiv, **105**, 365 (1904). — [2]) R. Gottlieb, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 15 (1890). — [3]) E. Rost, Deutsche Klinik am Anfange des 20. Jahrhunderts, **1**, 9. Vorlesung, 1902; dort finden sich auch Angaben über die Ausscheidung anderer Arzneistoffe. — [4]) A. Heffter, Arch. internationales de Pharmakodynamie, **15**, 399 (1905).

20. Vorlesung.

Die Verbrennung in der lebendigen Substanz und der intermediäre Stoffwechsel.

Meine Herren! Wir haben in den bisherigen Vorlesungen die Schicksale der Eiweißkörper, Fette und Kohlehydrate bis in den Säftestrom oder in die Reservedepots verfolgt und wir wollen uns jetzt mit den Schicksalen der Nahrungsstoffe beschäftigen, wenn sie ins Protoplasma eintreten und dort verarbeitet werden. Die Verdauung, die Resorption und die Verteilung durch den Blutstrom sind ja nur die Vorbereitung. Die eigentliche Funktion der Nahrungsstoffe im Betriebe des Lebens besteht darin, daß sie im Protoplasma verbrannt, in Stoffe von niedrigerem Energiegehalt verwandelt werden, und daß sie auf diese Weise dem Protoplasma die Energie liefern, deren es bedarf. Was wissen wir nun von dieser Verbrennung im lebenden Protoplasma?

Ich will Ihnen zunächst die Methoden anführen, mit denen unsere Kenntnisse gewonnen worden sind, und Sie werden daran am besten sehen, was wir wirklich wissen und wo die Schwierigkeiten und Unklarheiten beginnen. Ich will mich dabei in der Hauptsache auf die Verhältnisse bei den höheren warmblütigen Wirbeltieren beschränken und den Stoffwechsel der übrigen Organismen nur insoweit heranziehen, als er uns aufklärende Analogien schafft. Wer sich näher für den Stoffwechsel aller, auch der verschiedenst gebauten lebenden Wesen interessiert, den verweise ich auf Pfeffers[1]) klassische Darstellung.

Die Wege, auf denen wir in das Verständnis des Zell- und Gewebsstoffwechsels eindringen können, sind die folgenden:

Zunächst können wir ein Tier im ganzen unter möglichst natürlichen Bedingungen beobachten und seine Einnahmen und Ausgaben feststellen. Dabei sind die Einnahmen an Wasser und Nahrung relativ leicht zu bestimmen, obwohl die Zusammensetzung der Nahrungsmittel aus verschie-

---

[1]) W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl., Bd. I, S. 436 ff. Leipzig 1897.

denen Stoffen und die wechselnde Zusammensetzung der üblichen Nahrungsmittel Schwierigkeiten genug verursachen. Relativ einfach ist auch die Menge und Zusammensetzung der festen und flüssigen Ausgaben zu bestimmen und der Umsatz von Stickstoff, von Schwefel und Phosphor, die nur in dieser Form den Körper verlassen, ist daher oft und gern untersucht worden. Aber über die Verbrennungen in den Geweben erfährt man dadurch zu wenig; vielmehr müssen die gasförmigen Produkte, die in den Lungen ein- und austreten, mit in Rechnung gezogen werden, muß womöglich auch die Wärme bestimmt werden, die bei den Verbrennungsprozessen entsteht. Um dies zu ermöglichen, müssen die Menschen oder Tiere in einen Respirationsapparat gebracht werden bzw. durch einen solchen atmen, und es sind im Laufe der Zeit dazu folgende Methoden verwendet worden:

Erstens hat man Versuchstiere in einen Kasten gesetzt, der mit einem allseitig geschlossenen System von Röhren verbunden war. Ein- und dasselbe Luftquantum kreist, durch eine Pumpe bewegt, immer wieder durch den Kasten, der von dem Tier verbrauchte Sauerstoff wird aus einem Sauerstoffentwicklungsapparat ergänzt, die erzeugte Kohlensäure durch Natronkalk absorbiert. Nach diesem Prinzip war der älteste Respirationsapparat von Regnault und Reiset gebaut und Atwater und Benedikt[1]) haben bei der Konstruktion ihres neuen für den Menschen bestimmten Apparates auf diese älteste Anordnung zurückgegriffen. Durch Benutzung der heutigen Technik haben sie ihren Apparat zu einem praktisch und theoretisch vollendeten gemacht. Der Sauerstoff strömt aus einer Bombe zu, deren Gewichtsabnahme während der Versuchszeit direkt den Sauerstoffverbrauch angibt. Kohlensäure und Wasser werden durch Kästen von Natronkalk und Schwefelsäure absorbiert, durch welche die im Apparate zirkulierende Luft streicht; die Zunahme der Kästen während des Versuches gibt die Produktion beider Stoffe. Durch besondere Vorrichtungen wird gleichzeitig die von der Versuchsperson hervorgerufene Erwärmung des Apparates gemessen und mittelst empirischer Eichung — es wird in dem Apparate Spiritus verbrannt oder eine elektrische Lampe in ihm brennen gelassen — kann die Kalorienproduktion des Menschen bestimmt werden.

Ein anderes Prinzip haben Pettenkofer und Voit[2]) zu ihrem Respirationsapparat benutzt. Sie setzten einen Menschen oder ein Tier in einen Kasten, sogen mittelst einer Pumpe Luft durch ihn durch und be-

---

[1]) W. O. Atwater u. F. G. Benedikt, A Respiration Calorimeter, Washington, Carnegie Institution of Washington, 1905. — [2]) M. Pettenkofer, Liebigs Annal., 2. Supplementband, 1862; M. Pettenkofer und C. v. Voit, Zeitschr. f. Biol., 2, 459 (1866); 3, 380, (1867). Eine Zusammenfassung steht: C. v. Voit, Hermanns Handb. d. Physiol., Bd. VI, 1, S. 69 (1881). Seitdem noch weitere Arbeiten von Cremer, Frank u. a. in der Zeitschrift f. Biol.

stimmten den Prozentgehalt der ein- und ausströmenden Luft an Kohlensäure und Wasser, indem sie von beiden gemessene Teilströme abzweigten und diese durch Schwefelsäure und durch lange Röhren leiteten, die mit Barytlauge gefüllt sind. Auch mit diesem Apparat hat Rubner[1]) ein Kalorimeter verbunden, indem er den Tierbehälter — unter vielen Vorsichtsmaßregeln — in einen Luftraum einschloß und das Ganze in einen großen Wasserbehälter versenkte. Die Ausdehnung des Luftraumes ist ein Maß für die Wärmeproduktion des Tieres und läßt sich wieder durch Eichung des Apparates mittelst einer Glühlampe oder durch Verbrennen von Kerzen in Kalorien umrechnen. Nach demselben Prinzip wie der Voit-Pettenkofersche ist der Respirationsapparat von Tigerstedt[2]) gebaut, nur die Kohlensäurebestimmung ist anders. Der Voit-Pettenkofersche Respirationsapparat hat gegenüber dem von Atwater und Benedikt theoretische Nachteile. Erstens wird nicht die Gesamtkohlensäure bestimmt, sondern nur der Kohlensäuregehalt in Teilströmen, so daß die bei der Titration erhaltenen Werte mit 4000 multipliziert werden müssen. Wer je mit dem Apparate gearbeitet hat, weiß allerdings, daß dieser Einwand praktisch ungerechtfertigt ist, weil die Pettenkofersche Bestimmung der Kohlensäure mittelst Barytröhren so genaue Werte liefert, daß sie die Umrechnung vertragen. Ich habe so kleine Ausschläge wie die Tätigkeit des Magens im Gesamtorganismus mit Sicherheit mit dem Rubnerschen Apparat bestimmen können.[3]) Schwerer wiegt der zweite Einwand, daß der Sauerstoffverbrauch mit dem Apparat nicht bestimmt werden kann. Man kann ihn nachträglich berechnen; denn wenn man Anfangs- und Endgewicht der Versuchsperson oder des Tieres und alle anderen Einnahmen und Ausgaben kennt, kann eine Differenz nur von dem Sauerstoff herrühren. Aber er wird damit wie bei der Elementaranalyse zu dem Prügelknaben, auf den sich alle Fehler häufen, und vor allem versagt die Rechnung, wenn etwa unvollständige Oxydationen vorliegen. Es ist ein interessanter Beleg dafür, wieviel mehr in der Physiologie auf vernünftige Fragestellung und exaktes Arbeiten ankommt als auf die Vollendung der Apparate, daß trotz dieses Mangels mit dem Voit-Pettenkoferschen Respirationsapparat und dem Rubnerschen Kalorimeter die entscheidenden Tatsachen der Stoffwechsellehre gefunden worden sind. Die vollständige Oxydation des Kohlenstoffes und Wasserstoffes, die Nichtverbrennung des Stickstoffes, der Zusammenhang zwischen Muskelarbeit und Verbrennung, die Gesetze der Isodynamie, nach denen sich die Nahrungsstoffe vertreten und beein-

---

[1]) M. Rubner, Festschrift der Marburger Medizin. Fakultät zu Ludwigs 50. Doktorjubiläum, 1890; Zeitschr. f. Biol. 30; Energieverbrauch bei der Ernährung. Leipzig 1902. — [2]) K. Sonden und R. Tigerstedt, Skandinav. Arch. f. Physiol., **6**, 1 (1895). — [3]) O. Cohnheim, Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906).

flussen, sind von Voit und Rubner sichergestellt worden, und Rubner konnte mit seinem Kalorimeter zeigen, daß „die Rechnung aufgeht“, daß die bei der Verbrennung entstehende Energie vollständig als Wärme den Körper verläßt. Bisher sind mit Atwaters und Benedikts Apparat lediglich diese Gesetze bestätigt worden, freilich eine Bestätigung durch ein ebenso großes wie exaktes Zahlenmaterial.

Nachdem die Grundlagen gelegt sind und es sich wesentlich um das Auffinden kleiner Differenzen, um den Umsatz bei der Tätigkeit einzelner Organe, um das Beobachten partieller Oxydationen handelt, wird es für die Zukunft freilich meist angezeigt sein, Einrichtungen zu benutzen, bei denen auch der Sauerstoffverbrauch direkt bestimmt werden kann. Das tut, außer dem Apparat von Atwater und Benedikt, die dritte Methode zur Untersuchung der Ein- und Ausatmungsluft, die von Zuntz.[1]) Sie besteht darin, daß die Versuchsperson mittelst eines Mundstückes durch eine Gasuhr ausatmet, und daß von der ausgeatmeten, gemessenen Luft ein bekannter Anteil aufgefangen und in ihm Sauerstoff und Kohlensäure bestimmt wird. Da die Zusammensetzung der Einatmungsluft durch Barometerstand, Temperatur und Feuchtigkeit bekannt ist, so ergibt sich aus der Menge und der Zusammensetzung der Ausatmungsluft der Verbrauch von Sauerstoff und die Produktion von Kohlensäure während des Versuches. Tiere läßt man durch eine Trachealkanüle atmen. Drei Vorteile hat die Zuntzsche Methodik: Der erste ist die direkte Bestimmung des Sauerstoffes neben der Kohlensäure, durch die es Zuntz möglich geworden ist, in jedem Momente zu bestimmen, welche Stoffe zur Zeit im Körper oxydiert werden und ob etwa unvollständige Oxydationen oder Reduktionen auftreten. Der zweite Vorteil ist die freie Beweglichkeit der Versuchspersonen, die nicht in einen Kasten eingeschlossen zu werden brauchen, und die Methode hat daher bei der Bestimmung des Stoffverbrauches beim Gehen, Bergsteigen oder Radfahren und damit des Wirkungsgrades der Muskelmaschine die entscheidenden Aufklärungen gebracht. Ein dritter Vorteil ist die Abwesenheit des großen Kastenluftraumes der anderen Respirationsapparate, in dem sich die Luft erst ausgleichen und durchmischen muß, und der daher schnelle Schwankungen zu messen verbietet. Dem stehen aber Nachteile gegenüber: Erstens wird auch hier nur ein Teilstrom analysiert und die volumetrische Gasanalyse ist nicht so genau wie die Pettenkoffersche Kohlensäurebestimmung. Zweitens muß die Versuchsperson

---

[1]) J. Geppert u. N. Zuntz, Pflügers Arch., **42**, 1888; A. Löwy, ibid., **42** (1888); **49** (1891); **58** (1894); **66** (1899); N. Zuntz, ibid., **68** (1897); **83** (1901); **95** (1903); G. Katzenstein, ibid., **49** (1891); A. Magnus-Levy, ibid., **55** (1894); N. Zuntz und Schumburg, Physiologie des Marsches, Berlin 1901; N. Zuntz (mit A. Löwy u. a), Höhenklima und Bergwanderungen, 1906.

durch Ventile atmen, wodurch die Atmung abnorm werden kann, und drittens gestattet der Apparat nur Versuche von kurzer Dauer zu machen, 2 bis höchstens 10 Minuten. Also ist unter allen Umständen eine starke Multiplikation der gefundenen Werte nötig, und kleine Schwankungen, vor allem unbeabsichtigte Muskelbewegungen und -spannungen während der Luftentnahme können die Resultate schwer trüben. Nur wer durch lange Übung gelernt hat, derartige Bewegungen zu unterdrücken und außerdem trotz der Ventile normal zu atmen, kann Versuchsperson für die Zuntzschen Apparate sein, die also eine besondere Einübung der Objekte erfordern.

Das Ideal wäre ein Respirationsapparat, der nach den Prinzipien von Regnault und Reiset und Atwater und Benedikt einen geschlossenen Luftraum — also ohne Anwendung von Teilströmen — darstellte, der es außerdem gestattete, an das Versuchstier heranzukommen. Ein solcher Apparat ist zu konstruieren, aber noch nicht konstruiert worden. Heute müssen wir uns an die Ergebnisse halten, die mit den bisherigen Respirationsapparaten gewonnen worden sind, und diese genügen, um ein sicheres Bild des tierischen Stoffwechsels zu gewinnen. Ehe ich die Resultate gebe, will ich aber noch die anderen Methoden besprechen, mittelst deren die Verbrennung im Tierkörper untersucht werden kann.

An die Bestimmung des Stoffwechsels im Respirationsapparat muß sich unter Umständen die chemische Untersuchung des frisch getöteten ganzen Tieres oder einzelner Organe schließen. Will man den Stoffwechsel in einem einzelnen Organ untersuchen, so kann man am „überlebenden Organ“ arbeiten, wie das zuerst Bunge und Schmiedeberg[1]) mit der Niere, v. Schröder[2]) mit der Leber gemacht haben, indem sie die Niere oder die Leber aus dem Körper herausnahmen, in ihre Arterien körperwarmes Blut einströmen ließen und es aus den Venen auffingen. Leber, Niere, Muskeln und Herz von Kalt- und Warmblütern bewahren so für Stunden einen großen Teil ihrer Lebenseigenschaften. Die überlebenden Organe vermögen nicht nur zu spalten, auch Oxydationen und Synthesen sind erhalten und gut zu beobachten und die Methode gestattet nicht nur, bestimmte Vorgänge zu lokalisieren, sondern auch Einzelprozesse in ganz anderer Weise zu isolieren und für sich zu betrachten, als dies im Gesamtorganismus möglich ist, in dem die verschiedenen Organe immer regulatorisch ineinander greifen und das eine die halb vollendete Arbeit des anderen aufgreift. Dagegen dürfen Sie auch bei der Untersuchung am überlebenden Organ

---

[1]) G. Bunge u. O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **6**, 233 (1876). — [2]) W. v. Schröder, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., 15 (1886).

nie vergessen, daß man den zu untersuchenden Körper einem komplizierten Gebilde übergibt, das selbst eine Unmenge von Stoffen enthält und aus dem man dabei alles Mögliche extrahieren kann. Auch hier sehen wir, wie beim Gesamtorganismus nur den Anfang und das Ende eines Prozesses und müssen immer mit der Möglichkeit ganz unbekannter Zwischenprozesse rechnen, bei denen der eingeführte Körper vollständig verschwindet und auf einen Reiz hin ein ganz anderer aus anderem Material entsteht.

Ein wirklicher Einblick in den chemischen Prozeß läßt sich nur gewinnen, wenn er vollständig in einer Lösung in vitro vor sich geht. Wir müssen also ein Extrakt der Organe herstellen und dessen Einwirkung auf bestimmte, ihm beigefügte Körper beobachten. Hier wirken also nicht mehr die lebenden Zellen mit ihrer komplizierten Struktur, sondern nur ihre Fermente, und gerade die Möglichkeit, die Fermentwirkung rein zu isolieren, hat die wichtigsten Aufschlüsse über das Geschehen in der lebendigen Substanz gebracht. Leider ist die Anwendbarkeit der Methode bisher aber beschränkt. Ich habe Ihnen schon in Vorlesung 8, als ich über die Fermente sprach, gesagt, wie schwer die oxydierenden und zumal die eigentlichen Stoffwechselfermente, die in der Norm nie das Protoplasma verlassen, aus ihm zu extrahieren sind. Dazu kommt ihre Labilität, ihre leichte Zerstörbarkeit durch abweichende Reaktion, durch proteolytische Fermente, ihr Haften an unlöslichen Eiweißniederschlägen: kurz, die Untersuchung des Stoffwechsels durch die Prüfung der Fermente in Gewebsextrakten steckt noch in den Anfängen. Wo sie möglich war, hat sie aber entscheidende Resultate geliefert. Da im Körper keine Fermente vorkommen, die er nicht benutzt, so kann aus dem Vorhandensein eines Fermentes in einem Organ, wenn man die erforderlichen Vorkehrungen gegen Bakterienentwicklung und gegen Blutbeimengung getroffen hat, mit voller Sicherheit darauf geschlossen werden, daß der betreffende Prozeß in dem Organ wirklich abläuft. Auch dann bleibt noch genug festzustellen: die Bedingungen, unter denen das Ferment gebildet wird, sind zu untersuchen; bei der nicht immer vorhandenen Spezifizität dieser Fermente muß unter Umständen ermittelt werden, welches sein Substrat unter natürlichen Verhältnissen ist, die Frage nach der Aktivierung kann aufgeworfen werden etc. Aber wenn man aus einem Organ die Stoffwechselfermente in Lösung gebracht hat, so ist die Beteiligung dieses Organs an den Stoffwechselvorgängen damit so sicher bestimmt, wie durch keine andere Untersuchungsmethode. Deshalb wurde Buchners Entdeckung der Zymase, des Stoffwechselfermentes der Hefe, als ein so außerordentlicher Fortschritt empfunden, und deshalb haben die Oxydationsfermente in den letzten Jahren so viele Forscher angezogen.

Viel geringer ist die Sicherheit in den Ergebnissen bei einer anderen Methodik, die ebenfalls seit Jahren viel und gern gepflegt worden ist, und die darin besteht, daß irgend einer der Stoffe, die vorübergehend und in kleiner Menge im normalen Stoffwechsel auftreten oder deren Auftreten man vermutet, in großer Menge oder mit Umgehung des normalen Resorptionsweges, subkutan oder intravenös einem Tiere oder Menschen einverleibt und seine oder seiner Umwandlungsprodukte Ausscheidung studiert wird. Die Methode hat ihre Bedeutung; ich habe schon früher (Vorlesung 10) erwähnt, daß auf diese Weise die Resorption aller Kohlehydrate in Form von Monosacchariden bewiesen werden konnte. Wenn man aber auf das normale Geschehen aus solchen Befunden schließen will, muß man äußerst vorsichtig sein, weil man durch die Überschwemmung des Körpers ganz abnorme Bedingungen setzt.[1]) Im Darmkanal und den Geweben sind Nukleasen vorhanden (Vorlesung 14), Fermente, durch die Nukleinsäure in ihre Bestandteile zerlegt wird. Zu diesen Bestandteilen gehören das Adenin, ein Aminopurin und das Cystosin, ein Aminopyrimidin, die also in kleinen Mengen im Darm und den Geweben fortwährend gebildet werden müssen. Sobald man sie aber in größeren Mengen gibt, sind Aminopurine und -pyrimidine stark giftig.[1, 2]) Dasselbe gilt von dem Cholin, von manchen Albumosen, vom Phenol usw. In allen Organen, die wir per os anstandslos aufnehmen, sind giftige Stoffe vorhanden, das Gemenge der Eiweißspaltungsprodukte, so wie es im Darm entsteht, ist giftig und macht Durchfall und Erbrechen, wenn man die Tagesmenge auf einmal in den Darm bringt.[3]) Kurz, derartige Versuche haben immer, wie Steudel betont, nur einen beschränkten Wert und außerdem muß man immer damit rechnen, daß der Stoff, der auf Einführung eines bestimmten Stoffes im Harn erscheint, gar nicht aus diesem Stoffe entstanden ist, sondern daß der eingeführte Stoff nur einen Reiz gesetzt hat, auf den hin der ausgeschiedene Körper aus anderem Material gebildet wurde. Ein lehrreicher Beleg hierfür ist der früher bei Gelegenheit der Harnsäurebildung angeführte Versuch von Soetbeer und Ibrahim[4]), die einem Menschen 1 *g* Harnsäure, d. h. weniger als pro Tag ausgeschieden wird, subkutan injizierten und darauf außer toxischen Symptomen die Ausscheidung von 2 *g* Harnsäure mehr als vorher beobachteten. Dieser Versuch hebt die Beweiskraft aller Experimente auf, bei denen die Bildung von Harnsäure aus verfüttertem oder Nahrungspurin festgestellt werden sollte.

---

[1]) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **32**, 285 (1901). — [2]) O. Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **41**, 375 (1899). — [3]) Eigene Beobachtung. — [4]) F. Soetbeer und J. Ibrahim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **35**, 1 (1902).

Noch größer ist natürlich die Unsicherheit, wenn man chemische Körper verfüttert, die nicht unter den regelmäßigen Produkten des Stoffwechsels vorhanden sind, ihnen aber nahe stehen. Denn anscheinend sehr ähnliche Körper zeigen oft erhebliche Differenzen. Immerhin kann man so erfahren, welcher Operationen der Körper überhaupt fähig ist.

Die letzte Methode zur Untersuchung des intermediären Stoffwechsels besteht darin, daß man den Organismus durch Organexstirpationen oder Vergiftungen bestimmter Fähigkeiten beraubt, z. B. der, Traubenzucker zu verbrennen, und dann den Stoffwechsel unter diesen geänderten Bedingungen beobachtet. Die menschliche Pathologie bietet unter Umständen spontan vorkommende Analogien. Die Lehre von der Bildung von Traubenzucker aus Eiweiß beruht z. B. zum erheblichen Teil auf solchen Versuchen.

Auf diesen verschiedenen Wegen ist man zu folgenden Resultaten gelangt:

Die drei Nahrungsstoffe, Eiweißkörper, Fette und Kohlehydrate, werden im Organismus der Säugetiere und, soweit bekannt, auch der anderen Wirbeltiere, derart verbrannt, daß ihr Kohlenstoff und Wasserstoff vollständig, d. h. bis zu Kohlensäure und Wasser, oxydiert werden. Der Stickstoff des Eiweißes, der in ihm auf der niedrigsten möglichen Oxydationsstufe, NH_3, steht, wird dagegen nicht oxydiert, er wird weder zu elementarem Stickstoffe[1]), wie bei der Elementaranalyse, noch zu einer der Sauerstoffverbindungen des Stickstoffes, ist also auch keine Energiequelle für den Organismus. Der Schwefel des Eiweißes wird zu Schwefelsäure oxydiert. Infolgedessen liefern Fette und Kohlehydrate dem Organismus bei ihrer Verbrennung genau so viel Wärme, wie sie bei ihrer Verbrennung in einem Kalorimeter, etwa der Berthelotschen Bombe liefern, das Eiweiß dagegen weniger. Für Kohlehydrate und Fette läßt sich daher die Energiemenge, die sie dem Körper liefern, völlig genau in dem üblichen Energiemaß der Physik, in Kalorien, ausdrücken (1 Kal. gleich der Wärmemenge, die erforderlich ist, um 1 Liter Wasser um 1° C zu erwärmen, 1 kal. gleich der Wärmemenge, die 1 *g* Wasser um 1° C erwärmt). Einige der kalorimetrisch bestimmten Zahlen gebe ich Ihnen nach einer Zusammenstellung von Tigerstedt[2]) in abgerundeten Werten:

---

[1]) Daß bei dem eigentlichen Stoffwechsel der höheren Tiere kein elementarer Stickstoff gebildet wird, hat bei seinen ersten Untersuchungen (s. o.) Voit gezeigt. Neuerlich hat C. Oppenheimer (Biochem. Zeitschr., **4**, 323 1907) bewiesen, daß er auch bei der Darmfäulnis nicht etwa in nennenswerter Menge entsteht. — [2]) R. Tigerstedt, Nagels Handbuch der Physiologie, **1**, 359 (1906).

Es liefern 1 *g* der Substanz

Glukose	3·7 Kal.	Ölsäure	9·3—9·5 Kal.
Rohrzucker	4·0 „	Speck	9·4—9·5 „
Milchzucker	3·77 „	Butter	9·2 „
Stärke	4·2 „	Öl	9·5 „
Glykogen	4·2 „	Harnstoff	2·53 „
Pentosen	3·73 „	Eiereiweiß	5·7 „
Glyzerin	4·3 „	Rindfleisch (ohne Fett und Extraktivstoffe)	5·7 „
Alkohol	7·0 „	Hämoglobin . . .	5·9 „
Palmitinsäure	9·3 „	Syntonin (Fleisch) .	5·9 „
Stearinsäure	9·4 „	Leim	5·2 „
bis	9·7 „		

Wie Sie sehen, haben die einzelnen Kohlehydrate und Fette, die ja prozentisch verschieden zusammengesetzt sind, auch eine etwas verschiedene Verbrennungswärme[1]), aber die Differenzen zwischen Stärke, Rohrzucker, Milchzucker und Traubenzucker, oder zwischen Tristearin, Triolein und dem Butterfett sind so geringfügig, daß sie vermutlich wesentlich auf mangelnder Reinheit mancher Präparate oder auf Differenzen in der Versuchstechnik beruhen. Praktisch kann man von ihnen absehen und für beide Gruppen Mittelzahlen benutzen. Als solche hat Rubner[1]) seine „Standardzahlen" eingeführt:

1 *g* Kohlehydrat liefert 4·1 Kal.
1 *g* Fett „ 9·3 „

Atwater[2]) benutzt etwas niedrigere Zahlen, 4·0 und 8·9 Kal. Der Unterschied in der Kohlehydratzahl ist unerheblich, und falls er überhaupt außerhalb der Genauigkeitsgrenzen liegt, vielleicht darauf zurückzuführen, daß die Amerikaner relativ mehr Rohr- und Traubenzucker, wir mehr Stärke aufnehmen. Der Unterschied beim Fett rührt dagegen daher, daß Atwater den Ätherextrakt des Kotes als unausgenutzt von dem Nahrungsfett abzieht. Da dieser, wie früher (Vorlesung 15) erwähnt, von der Nahrung im wesentlichen unabhängig ist, so beträgt der prozentische Verlust bei niedrigem Fettgehalt der Nahrung viel mehr als bei hohem, und es ist wenig zweckmäßig, ihn als festen Satz in Berechnung zu ziehen. Die Rubnerschen Standardzahlen sind denn auch allgemein angenommen worden.

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **21**, 250 u. 337, (1885); auch Bd. **19**, **20** und **42**, (1901); F. Stohmann und H. Langbein, Journ. f. pr. Chemie (2), **44**, 336 (1891); E. Voit, Zeitschr. f. Biol., **44**, 345 (1903); O. Krummacher, ibid., **44**, 370, (1903). — [2]) W. O. Atwater, Report of the Storrs (Connecticut) Agricultural Experiment-Station for 1899. Hier stehen auch Atwaters Nahrungsmittelanalysen.

Ebenso hat Rubner die Möglichkeit gezeigt, auch den Wärmewert des im Organismus verbrennenden Eiweißes zu berechnen. Die direkt im Kalorimeter gefundenen Zahlen von Rubner[1]), Stohmann und Langbein[2]) und Krummacher[3]) sind natürlich zu hoch, da bei dieser Verbrennung der Stickstoff zu N_2 oxydiert wird. Auch vereinigt sich fast das gesamte Ammoniak, das aus dem Eiweiß entsteht, mit Kohlensäure zu Harnstoff, der eine noch etwas höhere Verbrennungswärme hat als Ammoniak. Die Verbrennungswärme der entsprechenden Menge Harnstoff muß man also von der direkt bestimmten des Eiweiß abziehen, und auch damit würde man noch keinen ganz richtigen Wert erhalten, weil außer dem Harnstoff im Harn andere Körper ausgeschieden werden, die vielleicht aus dem Eiweiß stammen. Ferner nehmen wir mit der Nahrung niemals reines Eiweiß auf, sondern meist noch Nukleinsäure und Extraktivstoffe, deren Stickstoff mit dem Eiweißstickstoff zusammen bestimmt wird, die aber im Körper zum kleineren Teile verbrennen, zum Teil unverbrannt in den Harn gehen. Dazu kommen die Differenzen der einzelnen Eiweißkörper (1 *g* Hämoglobin = 5885 kal., 1 *g* Glutin = 5000 kal.), die größer sind als bei den Fetten und Zuckern. Unter Berücksichtigung aller dieser Verhältnisse hat Rubner für das Eiweiß die „Standardzahl"

$$1\,g \text{ Eiweiß} = 4{\cdot}1 \text{ Kal.}$$

angenommen, also dieselbe Zahl wie für die Kohlehydrate. Er hat später bewiesen[4]), daß seine 3 Standardzahlen 4·1, 4·1, 9·3 wirklich sehr genau der Wirklichkeit entsprechen, genauer, als er es selbst erwartet hatte. Denn als er direkt die Verbrennungswärme der Nahrung und die Verbrennungswärme des Harns und des Kotes bestimmte und von einander abzog, erhielt er Werte, die mit den aus den Analysen der Nahrung und seinen Standardzahlen berechneten vortrefflich übereinstimmten. Über die Verbrennungswärme und den Nutzeffekt des Fleisches ist viel gestritten worden, aber die Differenzen, um die es sich dabei handelte, betragen 1—2% und darunter, d. h. sie übersteigen nicht die Versuchsfehler, die man bei physikalischen Beobachtungen an einem lebendigen, sich frei bewegenden Tiere unter allen Umständen in Kauf nehmen muß. Für die Bedürfnisse der Ernährungsphysiologie sind die Rubnerschen Standardzahlen, das haben alle Untersuchungen seitdem gezeigt, von ausreichender Genauigkeit. Weiter hat Rubner durch Untersuchung mit seinem

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **25**, 250 u. 337 (1885); auch **19** u. **20**; ferner **42**, 261 (1901). — [2]) F. Stohmann u. H. Langbein, Journ. f. pr. Chemie (2), 44, 336 (1891). — [3]) O. Krummacher, Zeitschr. f. Biol., **44**, 370 (1903). — [4]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, 261 (1901).

Tierkalorimeter[1]) erwiesen, daß der Tierkörper wirklich die der Berechnung entsprechende Wärme produziert. Wenn man unter Zugrundelegung der Standardzahlen aus der Nahrung, der Analyse der Ein- und Ausatmungsluft und der anderen Ausscheidungen die Wärmemenge berechnet, die ein Tier im Laufe von Tagen erzeugt haben muß, so stimmt sie mit der beobachteten innerhalb minimaler Fehlergrenzen überein. Atwater[2]) und Benedikt und ihre Mitarbeiter haben Rubners kalorimetrische Beobachtungen am Menschen mit vollendeter Methodik bestätigt.

Die Bedeutung dieser Feststellungen ist eine hohe. Sie beweisen, daß die in dem Organismus frei werdende Energie ihn nur als Wärme verläßt und nicht in irgend welchen anderen Formen. Nachdem so bewiesen ist, daß die „Rechnung aufgeht", kann man in der Regel die direkte Kalorimetrie entbehren und das energetische Geschehen im Organismus allein aus der Analyse der Zu- und Abgänge erschließen. Die Standardzahlen ermöglichen uns, durch Bestimmung des Stickstoffgehaltes, des Ätherextraktes und der Trockensubstanz bei den meisten Nahrungsmitteln mit hinreichender Genauigkeit ihren Nährwert für den menschlichen und tierischen Organismus zu finden und wir erfahren durch sie die „Isodynamie" der Nahrungsstoffe[3]), d. h. das Verhältnis, in dem sie sich vertreten können, um dem Organismus die gleiche Energiemenge zuzuführen. Das Fett hat den höchsten Nährwert, die Eiweißkörper keinen höheren als die Kohlehydrate. Es sind isodynam:

100 *g* Fett
232 *g* Stärke
234 *g* Rohrzucker
243 *g* Muskelfleisch (trocken)
225 *g* Muskeleiweiß[4])

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **30**, 73 (1894). — Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig u. Wien 1902. — [2]) W. O. Atwater, Ergebnisse der Physiologie. 3, Biochemie, 497 (1904); U. S. Department of Agriculture. Office of Exper. Stations, Bull. Nr. 69, 109, 136 (1899 bis 1903). — [3]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biologie, 19, 21, 22; Energieverbrauch etc.; v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie, Bd. 1, S. 25, 1898. — [4]) Ich will noch einige andere Zahlen von Rubner anführen, die man bei Stoffwechselversuchen brauchen kann, nach denen ich z. B. meine Versuche [Arch. f. Hygiene, **57**, 411 (1906)] berechnet habe:

N : C im Fleisch	1 : 3·28
N : C in den bei Hunger zerfallenden Geweben	1 : 3·30
N : C im Harn bei Fleischkost	1 : 0·667
N : C im Harn bei Kartoffelkost	1 : 0·855
1 *g* N im Harn bei Fleischkost	7·7 Kal.
1 *g* N im Harn bei Kartoffelkost	7·85 „
1 *g* N im Fleisch	26 „
1 *g* N in den bei Hunger zerfallenden Geweben	25 „
1 *g* C im Fett	12·31 „

Die Ursache dieser großen Differenz zwischen dem Fett und den anderen Nahrungsstoffen liegt hauptsächlich in der verschiedenen prozentischen Zusammensetzung aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff, daneben zum kleineren Teil in der Art, wie die Atome in das Molekül eingefügt sind. Wie E. Voit[1]) gezeigt hat, ist das Verhältnis zwischen Kalorienzahl und Sauerstoffkapazität, d. h. derjenigen Menge Sauerstoff, die zur vollständigen Verbrennung aufgenommen werden muß, zwar bei den chemisch gleichartig gebauten Stoffen gleich, aber z. B. bei den Säuren der Fettreihe und bei den Kohlehydraten verschieden. Die Sauerstoffkapazität ist daher, das hat Rubner im Gegensatz zu älteren Vorstellungen durch seine kalorimetrischen Untersuchungen bewiesen, kein scharfes Maß für die Isodynamie. Aber der größte Teil der Differenzen wird freilich durch sie erklärt. Die prozentische Zusammensetzung der drei Stoffe (beim Eiweiß nach Abzug von NH_3) ist:

Fett . . .	76·5% C	11·9% H	11·5% O
Zucker . .	40% C	6·7% H	53·3% O
Eiweiß . .	67·3% C	4·66% H	28% O

Was die hohe Verbrennungswärme des Fettes bedingt, ist sein niedriger Sauerstoff- und sein hoher Wasserstoffgehalt; 1 *g* Wasserstoff liefert ja 34·4 Kal., 1 *g* Kohlenstoff im Fett 12·31 Kal.

Die Verschiedenheit des Wasserstoff- und Sauerstoffgehaltes zwischen den Nahrungsstoffen bedingt noch einen anderen Unterschied. Im Traubenzucker, $C_6H_{12}O_6$, kommt 1 Atom O auf 2 Atome H; es ist also in dem Traubenzuckermolekül bereits genug Sauerstoff vorhanden, um allen Wasserstoff zu Wasser zu verbrennen:

$$2H + O = 2H_2O.$$

Es muß nur noch Sauerstoff aufgenommen werden, um den Kohlenstoff des Zuckers zu Kohlensäure zu verbrennen. Um C in CO_2 zu überführen, sind 2 Atome Sauerstoff erforderlich, das ist ein Molekül des Gases O_2 und es entsteht wieder ein Molekül des Gases CO_2. Wird also im Organismus eines Tieres nur Kohlehydrat verbrannt, so ist die Menge der Gasmoleküle in der Ein- und Ausatmungsluft identisch. Wenn man das Gewicht des Sauerstoffes und der Kohlensäure im Respirationsapparat bestimmt, so findet man diese Gesetzmäßigkeit nicht, wohl aber, wie Zuntz[2]) gezeigt hat, wenn man ihr Volum mißt. Denn da nach dem Gay-Lussac-

---

[1]) E. Voit, Zeitschr. f. Biologie, **44**, 345 (1903). — [2]) N. Zuntz, Pflügers Archiv, **68**, 191 (1897); Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1894, 541; 1898, 267; N. Zuntz u. Schumburg, Studien zu einer Physiologie des Marsches. Bibliothek von Coler, Berlin, Hirschwald, 1901; speziell S. 259; J. Frentzel u. F. Reach, Pflügers Archiv, **83**, 477 (1901); auch N. Zuntz, Hermanns Handbuch der Physiologie, Bd. 4, II, S. 131 (1882).

Mariotteschen Gesetz alle Gase bei gleichem Druck und gleicher Temperatur gleichen Raum einnehmen, so werden bei ausschließlicher Verbrennung von Zucker gleiche Volumina von Sauerstoff verbraucht und von Kohlensäure erzeugt, der sog. „respiratorische Quotient", d. h. das Verhältnis $\frac{CO_2}{O_2}$ ist $= 1$. Anders bei Verbrennung von Fett. Hier ist außer zur Bildung von Kohlensäure auch Sauerstoff zur Bildung von Wasser nötig, es wird mehr Sauerstoff ein- als Kohlensäure ausgeatmet, der respiratorische Quotient ist 0·707. Werden Gemische von Kohlehydraten und Fetten im Körper verbrannt, so liegt der respiratorische Quotient zwischen 1 und 0·707 und man kann aus ihm mittelst einer einfachen Rechnung ermitteln, wie groß der relative Anteil der beiden Stoffe an der Verbrennung ist. Da man die Größe der Eiweißverbrennung aus der Stickstoffausscheidung im Harn berechnen und die dem Eiweiß entsprechenden Mengen von Sauerstoff und Kohlensäure von der in der Respirationsluft gefundenen abziehen kann, so läßt sich auf diese Weise in der Tat eine vollständige Bilanz für die stofflichen und — mittelst der Rubnerschen Zahlen — auch für die energetischen Verhältnisse im Körper aufstellen.

Bei Verbrennung von Eiweiß ist der respiratorische Quotient 0·81, bei Verbrennung von Alkohol 0·667.

Ja, der respiratorische Quotient gestattet unter Umständen, noch ein weiteres auszusagen. Wenn bei angestrengter Muskelarbeit die Blutzufuhr zu den Muskeln nicht ausreicht, so kann es zu anormalen Zersetzungen kommen, bei denen der respiratorische Quotient höher als 1 oder niedriger als 0·707 ist. Und dasselbe geschieht, wenn im Tierkörper neben oder statt einer Verbrennung ein Stoff in einen anderen von verschiedenem Sauerstoffgehalt übergeführt wird. Magnus-Levy[1]) sah bei Diabetikern respiratorische Quotienten von weniger als 0·7, weil aus den sauerstoffarmen Fetten oder Eiweißkörpern Zucker, Azeton und Oxybuttersäure gebildet wurden, die sauerstoffreicher sind, so daß dabei Sauerstoff vom Körper verbraucht wird, ohne daß eine entsprechende Menge von Kohlensäure und Wasser in der Ausatmungsluft erscheint. Umgekehrt haben Bleibtreu[2]) und andere respiratorische Quotienten von mehr als 1, bis zu 1·38 beobachtet, wenn sauerstoffarmes Fett aus dem sauerstoffreichen Zucker entstand. Denn bei dieser Umwandlung wird Kohlensäure ausgeschieden, ohne daß entsprechend Sauerstoff aufgenommen zu werden braucht.

---

[1]) A. Magnus-Levy, v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 1, S. 216 ff. Daselbst die Literatur; A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med., **60**, Heft 3 u. 4 (1906). — [2]) M. Bleibtreu, Pflügers Archiv, **56** und **85** (zitiert nach Magnus-Levy und Tigerstedt in Nagels Handbuch).

Abgesehen von diesen Ereignissen aber liegt der respiratorische Quotient immer zwischen 0·7 und 1·0 und auch der genauere Wert läßt sich aus dem Zustande des Körpers in der Regel vorhersagen. Im nüchternen Zustand, wenn er vorwiegend Körperfett verbrennt, hat der Mensch einen niedrigen, nach der Aufnahme von Eiweiß und Kohlehydraten einen höheren respiratorischen Quotienten, zumal bei der Zufuhr des leicht verbrennlichen Zuckers geht er rapide in die Höhe. Bei den zahlreichen Versuchen von Zuntz und seinen Schülern hat sich, abgesehen von den genannten Fällen, nie eine Abweichung des respiratorischen Quotienten gefunden; dabei dauern, wie Sie gehört haben, die Versuche von Zuntz nur wenige Minuten. Hierdurch wird bewiesen, daß die Nahrungsstoffe nicht etwa in längeren Zeiträumen allmählich, sondern in denkbar kürzester Zeit bis zu Ende oxydiert werden.

Diese Oxydation wurde von der älteren Physiologie in die Lungen oder in das Blut verlegt. Voit hat wohl zuerst erkannt, daß dem unmöglich so sein kann. Denn der Organismus leistet ja mit der bei der Verbrennung entstehenden Energie seine Arbeit, die Arbeit wird in den Geweben ausgeführt, also muß, mindestens in der Hauptsache, auch die Bildung der Energie in den Geweben vor sich gehen. Dieser Beweis ist seitdem dadurch noch viel schärfer geworden, daß man erkannte, einen wie großen Anteil der durch die Verbrennung frei werdenden Energie der Organismus nicht in Wärme, sondern in mechanische, osmotische oder sonstige Arbeit verwandelt. Den Prozentsatz der Verbrennungswärme der Kohle, den eine Dampfmaschine in mechanische Arbeit verwandelt, nennt man in der Technik ihren Wirkungsgrad; er beträgt bei den vollkommensten heutigen Dampfmaschinen nicht mehr als 13% und scheint nur bei einigen Gasmotoren theoretisch, nicht in der Praxis, einen etwas höheren Wert zu erreichen. Ganz anders die Muskelmaschine. Am herausgenommenen Froschmuskel[1]) hat Fick die bei der Zuckung frei werdende Wärme auf thermoelektrischem Wege gemessen und gefunden, daß sie 2—3mal so groß war wie die mechanische Energie, die der Muskel entwickelt. Daraus läßt sich ein Wirkungsgrad der Muskelmaschine von 25—33% berechnen, und einen etwa gleich hohen Wert fand auf ganz anderem Wege Zuntz[2]). Er bestimmte den Sauerstoffverbrauch eines aufwärts gehenden Menschen, zog von ihm den Sauerstoffverbrauch in der Ruhe ab und konnte so die Sauerstoffmenge — und damit die Größe der Verbrennung — berechnen, die zur Leistung einer bestimmten Anzahl von Meterkilogrammen

---

[1]) Zitiert nach O. Frank, Ergebnisse der Physiologie, III, Biophysik, S. 474 (1904). — [2]) N. Zuntz und Schumburg, Physiologie des Marsches, Berlin 1901; Pflügers Archiv, **63**, 461 (1891); G. Katzenstein, Pflügers Archiv, **49**, 330 (1891); N. Zuntz, ebenda, **68**, 191 (1897); A. Durig, ebenda, **113**, 289 (1906).

erforderlich war. Frank hat gegen die Methode den Einwand erhoben, daß die von dem Menschen beim Gehen geleistete Arbeit nicht genau bestimmt werden könne, indessen kann die Differenz, die sich dadurch ergibt, nur unbedeutend sein. Der Wirkungsgrad der Muskels betrug bei den Zuntzschen Versuchen um 30%, gelegentlich noch mehr, und da durch die Steigarbeit auch die Arbeit des Herzens und der Atemmuskeln zunimmt, da auch die Schweißdrüsen Energie erfordern, so muß der Wirkungsgrad des einzelnen Muskels sicher noch höher sein, vielleicht 40% und mehr betragen. Auch in den Fickschen Versuchen konnte schwerlich ein Maximalwert erreicht werden, da der zirkulationslose Froschmuskel unter ungünstigen Bedingungen arbeitet. Der Wirkungsgrad der Muskelmaschine ist also ein außerordentlich hoher. Mindestens ein Drittel der Energie, die von den verbrennenden Nahrungsstoffen überhaupt erzeugt werden kann, wird im Muskel zu Arbeit.

Daß der Muskel so unvergleichlich viel günstiger arbeitet als alle Maschinen, die der Mensch baut, ist von hohem allgemeinphysiologischem Interesse. Aber wir erfahren außerdem dadurch etwas über die chemischen Umsetzungen im Muskel. Denn wenn schon 30—40% der entstehenden Energie mechanische Arbeit wird, so muß die Oxydation im Muskel eine vollständige sein. Nur wenn Kohlenstoff und Wasserstoff zu Kohlensäure und Wasser verbrennen, werden die großen Wärmemengen frei, deren der quergestreifte Muskel bedarf. Durch jede andere chemische Umsetzung, die wir bei Fetten und Zuckern kennen, durch Spaltungen und Umlagerungen, wird viel zu wenig Wärme gebildet; sie können daher nicht die Energiequelle für den Muskel sein.

Es verhalten sich keineswegs alle Organismen so. Am besten kennen wir die energetischen und stofflichen Verhältnisse bei der Hefe, die ihren Kraftwechsel im wesentlichen dadurch bestreitet, daß sie Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure verwandelt. Dieser Prozeß ist keine Oxydation, da kein Sauerstoff dabei aufgenommen wird:

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,CO_2 + 2\,C_2H_5OH.$$

Es ist eine Spaltung oder Umlagerung; und dementsprechend ist die dabei erzeugte Wärmemenge gering. Nach Berthelot beträgt die Verbrennungswärme von 1 *g* Traubenzucker 3·76 Kal., die der entsprechenden Menge Äthylalkohols 3·59 Kal., so daß aus 1 *g* Traubenzucker nur 0·17 Kal. entstehen würden, d. h. 4·5% der Wärmemenge, die der Traubenzucker im Organismus der höheren Tiere liefert. Rohrzucker liefert nach Rubners Zahlen bei der Vergärung 5·5% der Wärme, die bei seiner vollständigen Oxydation entstehen könnte, und Rubners tatsächliche Feststellungen, als

er die von der Hefe entwickelte Wärme direkt maß[1]), stimmten gut damit überein. Nur durch die Masse des vergorenen Zuckers erzeugt die Hefe die Erwärmung, die Sie an den Gärbottichen beobachten können. Weiterhin hat Weinland[2]) bei dem Spulwurm (Ascaris lumbricoides) als Hauptteil des Stoffwechsels eine Spaltung des Traubenzuckers in Kohlensäure und Valeriansäure beobachtet, und Pütter[3]) hat gesehen, daß bei einem anderen Wurm, dem Blutegel (Hirudo officinalis) neben und statt der Oxydationen Spaltungen eine Rolle spielen können. Auch die Puppen von Fliegen leben ohne Oxydation auf Grund von Spaltungen[4]), und weitere Untersuchungen werden gewiß noch bei vielen niederen Tieren einen immer oder zeitweise anoxybiotischen Stoffwechsel erkennen lassen.

Es ist nun gelegentlich versucht worden, diese Erfahrungen analogerweise auch auf den Stoffwechsel der höheren Tiere zu übertragen[5]), und Sie werden nicht selten in der Literatur die Vermutung finden, in den Geweben der höheren Tiere fänden hauptsächlich Spaltungen statt. Die Oxydation dieser Spaltungsprodukte sei ein sekundärer Prozeß, der im Blute oder in der Lunge stattfände und der nur die Aufgabe habe, etwaige schädliche unter den Spaltungsprodukten zu beseitigen. Die bei Sauerstoffmangel gefundene Milchsäure sollte ein derartiges Spaltungsprodukt des Traubenzuckers sein, das sonst weiteroxydiert, hier einmal ausgeschieden würde.[6]) Ich habe Ihnen schon gesagt, daß für die quergestreiften Muskeln, die Hauptmasse des Lebendigen, diese Auffassung unmöglich ist, weil der Energiegewinn bei allen Spaltungen ohne Oxydation viel zu klein für ihre Bedürfnisse ist. Bei der Kohlensäureproduktion des isolierten Froschmuskels, die Hermann, Fletcher[7]) u. a. bestimmt haben, handelt es sich um reine Absterbeerscheinungen. Für die anderen Gewebe läßt sich eine derartige Rechnung nicht durchführen, aber bei den Epithelien, den Speicheldrüsen[8]), dem Pankreas[9]), der Niere[10]) und dem Dünndarm[11]) ist der Sauerstoffverbrauch ein so enormer, daß ein „anoxybiotischer" Stoffwechsel ausgeschlossen ist. Eine Ausnahme machen aber vielleicht die glattmuskeligen Organe und die zentrale Nervensubstanz. Die Würmer, deren Stoffwechsel Weinland und Pütter beobachteten, haben glatte Muskeln — die Fliegenpuppen bewegen sich überhaupt nicht — und die

---

[1]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **49**, 355 (1904). — [2]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biologie, **42**, 55 (1901). — [3]) A. Pütter, Zeitschr. f. allg. Physiologie, **62**, 17 (1906); **7**, 16 (1906). — [4]) E. Weinland, Zeitschr. f. Biologie, **48**, 87 (1905). — [5]) A. Pütter, Medizinisch-naturwissenschaftliches Archiv, **1**, 61 (1907). — [6]) T. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **15**, 335 (1891). — [7]) W. M. Fletcher, Journ. of Physiology, **23**, 10 (1898). — [8]) J. Barcroft, Journ. of Physiology, **25**, 265 (1900); **27**, 31 (1901). — [9]) J. Barcroft u. E. H. Skarling, Journ. of Physiology, **31**, 491 (1904). — [10]) J. Barcroft u. T. G. Brodie, Journ. of Physiology, **32**, 18 (1904); **33**, 52 (1905). — [11]) T. G. Brodie, W. C. Cullis u. W. D. Halliburten und T. G. Brodie und H. Voigt, 7. internat. Physiologenkongreß 1907.

glatte Muskulatur des Säugetierdünndarms, die einzige, deren Stoffverbrauch bisher gemessen worden ist[1]), zeigt eine sehr niedrige Kohlensäureproduktion, die mit der reichlichen Kohlensäureproduktion der Skelettmuskeln und Drüsen nicht in Vergleich gesetzt werden kann. Mit diesem geringen Umsatz der glattmuskeligen Organe und der in ihnen gelegenen Nervenzentren hängt offenbar auch ihre große Überlebensfähigkeit zusammen, die es gestattet, den Darm, den Uterus und das Herz außerhalb des Körpers stundenlang am Leben und in Funktion zu erhalten. Daß beim Herzen ganz besondere Bedingungen herrschen, hat eine Beobachtung von Magnus[2]) gezeigt. Er durchspülte die Koronargefäße mit Gasen, statt wie gewöhnlich bei der Langendorffschen Methodik mit sauerstoffgesättigter Ringerscher Lösung oder mit Blut. Mit Sauerstoff vermochte das Herz über eine Stunde, aber auch mit Wasserstoff noch eine halbe Stunde kräftig zu schlagen. Also kann bei den Muskeln und Nerven des Herzens eine Oxydation nicht unbedingt erforderlich sein, es ist vielmehr, da ohne jede Durchspülung oder bei Durchspülung mit Kohlensäure das Herz in kurzer Zeit zu schlagen aufhört, nur nötig, daß die Kohlensäure und wohl auch noch andere saure Stoffwechselprodukte fortgeführt werden. Beim Zentralnervensystem, wenigstens der kaltblütigen Wirbeltiere, scheinen ähnliche Verhältnisse obzuwalten.[3]) Durch Spaltung entstehen saure Körper, die fortgeschafft oder besser fortoxydiert werden müssen, damit Herz und Rückenmark leben können. Bei der großen Bedeutung dieser Organe gestattet ihre Ausnahmestellung dem Körper, wenigstens des Kaltblüters, für eine gewisse Zeit „anoxybiotisch" zu leben, wenn nur die Zirkulation und die Ausatmung erhalten sind; dadurch erklärt sich auch, daß Mensch und Hund gelegentlich mit minimalen Hämoglobinmengen auskommen können.[4]) Diese Organe, das Herz und besonders das Zentralnervensystem, sind es andrerseits, die bei Unterbrechung der Zirkulation und bei der Erstickung den Tod herbeiführen. Aber sie sind bei aller ihrer Wichtigkeit der Masse nach doch eben nur ein sehr kleiner Teil des Körpers, ein so kleiner Teil, daß er bei Bestimmung des Gesamtstoffwechsels vermutlich überhaupt nicht ins Gewicht fällt. Der Umsatz des ganzen Körpers wird vielmehr im wesentlichen durch den Stoffwechsel der quergestreiften Muskeln und der Drüsen bestimmt und dieser ist ein Oxydationsstoffwechsel.

Daß diese Oxydation nicht auf einen Schlag verläuft, sondern in Stufen, bleibt darum natürlich möglich; nur müssen alle diese Stufen un-

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **54**, 461 (1908). — [2]) R. Magnus, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., **47**, 200 (1901). — [3]) H. Winterstein, Zeitschr. f. allg. Physiologie, **6**, 315 (1906). — [4]) Fr. Spalitta, Zentralbl. f. Physiologie, **19**, 97 (1905).

mittelbar aufeinanderfolgen und der ganze Umsatz muß an einem und demselben Ort geschehen, muß also einstweilen jedenfalls physiologisch als ein einziger Prozeß angesehen werden. Zwischenstufen zwischen den Nahrungsstoffen, den Fetten, dem Traubenzucker und den Aminosäuren bzw. den Eiweißkörpern einerseits und den Endprodukten, der Kohlensäure, dem Wasser und dem Ammoniak bzw. Harnstoff andrerseits haben sich, von den vereinzelten, später zu besprechenden Ausnahmen abgesehen, bisher im Tierkörper nirgends gefunden, und auch die Untersuchungen über Oxydationsfermente haben uns nicht weiter gebracht.

Denn die Verbrennung der Nahrungsstoffe im Protoplasma, das ist wohl die wichtigste Entdeckung der letzten Jahre auf diesem Gebiete, geschieht durch Fermente. Im Jahre 1897 hat E. Buchner[1]) aus der Hefe ein Ferment isoliert, das in wässeriger Lösung Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure spaltet, also dasselbe tut wie die lebende Hefezelle. Seitdem ist es Buchner[2]) und seinen Mitarbeitern gelungen, noch aus einigen anderen Bakterien derartige Stoffwechselfermente zu isolieren, und ich habe im Extrakt von Säugetiermuskeln ein Ferment oder ein Zymogen gefunden, das Traubenzucker so umwandelt, daß er nicht mehr nachgewiesen werden kann.[3]) Auch wenn man mit Verallgemeinerungen noch so vorsichtig sein will, wird man daraus schließen, daß die energieliefernde Verbrennung im Protoplasma das Werk von Fermenten ist.

In früherer Zeit hat man oft angenommen, das Protoplasma selbst zersetze sich bei der physiologischen Oxydation und erneuere sich nachher wieder; das, was im Körper verbrannt werde, müsse zuvor ein Teil der lebenden Substanz geworden sein. Gegen diese, auch heute noch gelegentlich vertretene Anschauung wendete sich Voit, indem er zeigte, daß bei Muskelarbeit nicht mehr Stickstoff vom Körper ausgeschieden wird als bei Muskelruhe. Die Energie, deren der Muskel zum Arbeiten bedarf, wird also nicht durch Zersetzen von Eiweiß geliefert, sondern durch Oxydation von stickstofffreien Nährstoffen, von Kohlehydraten und von Fett. Die Tatsache, daß unser Organismus selbst bei stärkster Muskelarbeit nicht mehr Eiweiß bedarf als in der Ruhe, ist sicher. Sie ist seit Voit oftmals bestätigt worden[4]) und ich konnte kürzlich zeigen[5]), daß sich die Verdauungsdrüsen wie die

---

[1]) E. Buchner, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **30**, H. 1 (1897). Seitdem eine größere Reihe von Abhandlungen a. a. O.; zusammengefaßt von E. u. H. Buchner u. M. Hahn, Die Zymasegärung. München u. Berlin 1903. — [2]) Vgl. J. Meisenheimer, Biochem. Zentralblatt, **6**, 621 (1907). — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiolog. Chem., **39**, **42** u. **47** (1903—1906). — [4]) N. Zuntz (mit Heinemann, Frentzel, Reach, Caspari, Bornstein), Pflügers Arch., **83** (1901); W. O. Atwater, Ergebnisse der Physiologie, III, Biochemie (1904); W. O. Atwater u. F. G. Benedikt, U. S. Department of Agriculture, Office of Experiment-Stations, Bull., Nr. 136 (1903). — [5]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 9 (1905); Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906).

Muskeln verhalten, daß auch sie nicht auf Kosten von Eiweiß arbeiten. Aber für die Frage nach der Art der Energieproduktion in der lebenden Substanz sind diese Versuche doch nicht ganz beweisend. Denn, wenn es auch unwahrscheinlich ist, so besteht doch die Möglichkeit, daß Eiweiß in den Muskeln oder Drüsen zersetzt, die Bestandteile aber nicht ausgeschieden, sondern zu neuem Aufbau verwendet werden, und es besteht ferner die Möglichkeit, daß nur ein Teil des Protoplasmas verbrannt wird, daß also der Traubenzucker doch vorher in die Organisation eingetreten ist. Darum ist es für die ganze Auffassung des tierischen Stoffwechsels von so außerordentlicher Bedeutung, daß sich aus der Hefezelle wie aus dem Muskel die zuckerverbrennenden Fermente haben isolieren lassen. Denn damit ist bewiesen, daß die eigentliche Verbrennung im Protoplasma von der Organisation unabhängig ist. Sie wissen ja, meine Herren, daß man in der Mitte des vorigen Jahrhunderts die Errungenschaften und das Können der Physiologie weit überschätzt hat, daß man sich eingebildet hat, man könnte die Lebensvorgänge auf einfache chemische Vorgänge zurückführen, analog denen, die man in der unbelebten Natur beobachtete. Heute sind wir bescheidener geworden und haben erkannt, daß das eigentliche, große Geheimnis des Lebenden in seiner Organisation liegt. Auch die vollkommenste Kenntnis der chemischen Zusammensetzung würde uns noch nicht das Verständnis der Organisation des Protoplasmas erschließen.

Von der Organisation hängt das Wachstum und hängt vor allem die Regulation der Vorgänge ab, die in der lebenden Substanz geschehen. Welche Fermente im Moment wirken sollen, ob die Zelle Eiweiß oder Kohlehydrate angreift, ob sie Glykogen in Traubenzucker verwandelt oder umgekehrt Glykogen aufbaut, das bestimmt die Organisation. Die Verbrennung selbst aber, das lehren uns die Entdeckung der Zymase und des glykolytischen Fermentes der Muskeln, kann auch in Lösung vor sich gehen, ist also unabhängig von der Organisation und der Struktur des Protoplasmas. Nachher ist es wieder dem organisierten Protoplasma vorbehalten, die aus der Verbrennung entstandene Energie zu verwerten. Die Zymaselösung kann immer nur Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure spalten; die dabei entwickelte Energie erwärmt nur die Lösung. Die lebende Hefezelle aber kann diese Energie unter Umständen auch nur zur Erwärmung benutzen, unter günstigen Bedingungen aber, bei reichlicher Sauerstoffzufuhr, bildet sie auf Kosten der gleichen Zuckermenge weniger Wärme und benutzt die Energie, um damit ihre Leibessubstanz aufzubauen. [1]) Wir

---

[1]) H. Buchner u. R. Raff, Zeitschr. f. Biol., 37, 82 (1898); abgedruckt „Zymasegärung" von E. u. H. Buchner u. M. Hahn, München 1903; M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **48**, 260; **49**, 355 (1904).

können also wenigstens theoretisch scharf zwischen dem Betriebsstoffwechsel [1]) oder der Energiebeschaffung und zwischen der Verwendung der Energie unterscheiden. Der größere Teil der Energie wird dabei nach physikalischen Gesetzen zu Wärme, ein Teil dient bei Bakterien und beim Säugling [2]) zum Wachstum, wird beim Muskel zu mechanischer, bei den Drüsen zu osmotischer Arbeit. Alle diese Formen der Verwendung sind natürlich nicht denkbar ohne die Struktur des Protoplasmas, wohl aber ist das bei dem Betriebsstoffwechsel der Fall; dieser wesentliche Teil der Lebensvorgänge ist ein chemischer Prozeß, der auch außerhalb der Zelle ablaufen kann. Bei der Verbrennung des Traubenzuckers in der Hefe hat man den Prozeß isolieren können. Bei der Verbrennung des Eiweißes und des Fettes war man noch nicht so erfolgreich, und auch die Verbrennung des Traubenzuckers durch das gelöste glykolytische Ferment der Muskeln ist sicherlich nur der Anfang des Prozesses, wie er in dem lebenden Muskel abläuft. Ich habe dabei zwar eine Kohlensäureentwicklung beobachtet, aber nur bei Gegenwart von Karbonaten, so daß es möglich ist, daß aus dem Zucker Milchsäure oder eine andere organische Säure entstanden war, durch die es sekundär zur Entbindung von Kohlensäure kam. Ich habe ferner die Wärmetönung des Prozesses in dem Apparat gemessen, in dem Rubner die Wärmeproduktion der Hefe maß, und dabei nur eine unerhebliche Temperatursteigerung gesehen. Es liegen aber folgende Möglichkeiten vor: entweder ist das Zucker verbrennende Ferment der Muskeln ein einheitlicher Körper, aber so labil, daß wir bisher in vitro nur den Anfang der Zuckerverbrennung beobachten, die eigentliche Zuckerverbrennung aber noch nicht untersuchen können. Oder die Verbrennung des Traubenzuckers wird durch mehrere aufeinanderfolgende Fermente hervorgerufen, die zu ihrem Zusammenwirken der Struktur des Muskels nicht entraten können. Vielleicht ist gerade die hohe Wärmetönung, wenn die Oxydation in strukturloser Lösung vor sich geht, ein Hindernis für den Erfolg. Wir dürfen uns nicht verhehlen, daß unsere heutigen Kenntnisse von den Oxydations- und Stoffwechselfermenten der Gewebe erst bescheidene Anfänge sind. Das Prinzip kennen wir seit der Entdeckung der Zymase, aber die energieliefernden Fermente der Warmblüter sind noch wenig entschleiert.

Besser gekannt sind die Oxydasen (vgl. Vorlesung 8), durch die Aldehyde zu Säuren [3]) werden, oder durch die bei Gegenwart von Sauerstoff Tyrosin und andere aromatische Substanzen in braune oder schwarze Pigmente von größerem Sauerstoffgehalt verwandelt werden. Es liegt nahe, anzu-

---

[1]) W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, Bd. I, 436 ff. (1897). — [2]) M. Rubner und O. Heubner, Zeitschr. f. Biologie, **36**, 1 (1898); **38**, 315 (1899). — [3]) M. Jacoby, Zeitschrift f. physiolog. Chemie, **30**, 135 (1900); Virchows Arch., **157**, 235 (1899).

nehmen, daß diese Oxydationen der erste Schritt zur Verbrennung der Nahrungsstoffe sind; ist doch der wichtigste Nahrungsstoff, die Glukose, ein Aldehyd, und beweist doch die Dunkelfärbung der absterbenden Pflanzen, daß in ihnen aus dem Zelleiweiß Stoffe entstehen, auf die diese Oxydasen wirken können. Beobachtet sind aber bisher nur solche Oxydationen, die keine Energie liefern, bei denen der Kohlenstoffkern der betreffenden Körper unangetastet bleibt, die also keine wesentliche Energie liefern können.

Gering sind auch unsere Kenntnisse von der Verbrennung des Eiweißes zu Kohlensäure und Harnstoff. Die ältere Physiologie setzte oft das Eiweiß gleich dem Protoplasma, sprach von lebendem Eiweiß, das unter Wärmebildung von selbst zerfalle, und schwelgte in Theorien über die Oxydation des Lebendigen. Auch hier hat Voit[1]) Ordnung geschaffen, indem er lehrte, daß es zwei Arten von Eiweiß gebe, erstens Organeiweiß, das ein Teil des Protoplasmas und daher für die einzelnen Organe charakteristisch sei, und zweitens zirkulierendes Eiweiß, ein Nahrungsstoff wie Fett und Zucker. Die Scheidung ist nicht scharf; denn bei Mangel an zirkulierendem Eiweiß wird Organeiweiß verbrannt, sei es, indem Zellen zugrunde gehen, sei es, indem minder wichtige Teile der Gewebe angegriffen werden. Andrerseits baut sich das Gewebseiweiß aus dem zirkulierenden Eiweiß auf. Auch ist es noch durchaus unsicher, inwieweit neben dem Gewebseiweiß noch in den Zellen oder etwa in besonderen Depots Reserveeiweiß im Körper der Säugetiere existiert, so wie wir es in den Vogel- und Fischeiern, in manchen Wirbellosen[2]) und in Pflanzensamen kennen. Die bisherigen Versuche, einen nicht durch Gewebsaufbau bedingten Eiweißansatz zu erzielen, haben kein eindeutiges Ergebnis gehabt.[3]) Die Möglichkeit einer regelmäßigen Einbeziehung des organisierten Gewebseiweißes in den Stoffwechsel schien in letzter Zeit wieder näher gerückt durch die Beobachtungen über die sogenannte Autolyse. Salkowski[4]) und Jacoby[5]) haben entdeckt, daß die meisten Organe eiweißspaltende Fermente enthalten und daß das Eiweiß der Gewebe daher, wenn man die Organe nach dem Tode sich selbst überläßt, mehr oder weniger schnell zerlegt wird. Solange es aber nicht ausgeschlossen ist, daß diese Fermente den weißen und roten Blutkörperchen[6]) oder den Blutplättchen entstammen, muß es dahingestellt bleiben, ob wirklich die Gewebseiweiße im Leben zerlegt werden. Abgesehen von den obigen Ausnahmen, ist der Unterschied zwi-

---

[1]) C. v. Voit, Hermanns Handbuch der Physiologie, **6**, 1 (1881). — [2]) Th. List, Anat. Anzeiger, **14**, 185 (1897). — [3]) H. Lüthje, Zeitschr. f. klin. Med., **44**, Heft 1 u. 2 (1901); Deutsches Arch. f. klin. Med., **81**, 278 (1904). — [4]) E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med., **17**, Suppl., S. 77 (1891). — [5]) M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem., **30**, 149 (1900); **33**, 126 (1901); Hofmeisters Beitr., III, 446 (1903). — [6]) E. Abderhalden und H. Deetjen, Zeitschr. f. physiol. Chem., **51**, 334; **53**, 280 (1907).

schen Organeiweiß und zirkulierendem Eiweiß vielmehr festzuhalten. Für die Verbrennung kommt nur das zirkulierende Eiweiß in Betracht, das dem Körper durch die Eiweißresorption vom Darm her zugeführt wird. Nun habe ich Ihnen (Vorlesung 13) eingehend auseinandergesetzt, daß die Resorption des Nahrungseiweißes und die Zufuhr zu den Geweben aller Wahrscheinlichkeit nach in Form der Aminosäuren, der Bausteine des Eiweißes erfolgt, wir würden also eigentlich nicht von einer Eiweißverbrennung zu reden haben, sondern von einer Verbrennung und Oxydation der einzelnen Aminosäuren. Darin wird auch nichts geändert, wenn einmal kein Nahrungseiweiß verbrannt wird; da jede Umwandlung des Eiweiß mit seiner Zerlegung in Aminosäuren beginnt, zerfällt auch das Körpereiweiß zweifellos vor seiner Verwertung in solche.

Hier aber endet unsere Kenntnis, wir können das Schicksal des resorbierten und des verbrennenden Eiweißes heute nur an wenigen Stellen und auch da nur mit geringer Sicherheit über die Aminosäuren heraus verfolgen. Wenigstens im Organismus der Säugetiere. Bei der Hefe wissen wir aus den Untersuchungen von F. Ehrlich [1]), daß aus den Aminosäuren zunächst die NH_2- und die + COOH-Gruppe abgespalten und der Rest zu einem Alkohol oxydiert wird. So entsteht aus Leuzin Amylalkohol:

$$\begin{array}{lclcl} CH_3\ CH_3 & & & & CH_3\ CH_3 \\ \quad\diagdown\diagup & & & & \quad\diagdown\diagup \\ \quad CH & + H_2O & = & & \quad CH \quad - NH_3 - CO_2 \\ \quad | & & & & \\ \quad CH_2 & & & & \quad CH_2 \\ \quad | & & & & \quad | \\ \quad CH\,NH_2 & & & & \quad CH_2\,OH \\ \quad | & & & & \\ \quad COOH & & & & \end{array}$$

Isoleuzin und Valin werden zu den entsprechenden Alkoholen und Ehrlichs letzte Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß die Hefe auch die anderen Aminosäuren in analoger Weise abbaut. Aber wir haben nicht den leisesten Anhalt dafür, daß im Organismus der höheren Tiere der Abbau der Aminosäuren ähnlich verlauft. Ehrlich hat das Ammoniak, das bei dem partiellen Abbau der Aminosäuren ja frei werden muß, in der Lösung nicht finden können, er vermutet, daß es zum Aufbau der Leibessubstanz der Hefe verwendet wird. Dann würde der eigenartige Abbau der Aminosäuren zu den um einen Kohlenstoff ärmeren Alkoholen nur bedeuten, daß die Hefe das Eiweiß, das ihr zur Stickstoffgewinnung dient, nicht auch als Energiequelle benutzt, daß sie die stickstoffhaltige Nahrung

---

[1]) F. Ehrlich, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **40**, 1027 (1907); Biochem. Zeitschrift, 1 u. 2 (1906).

ebenso unvollkommen ausnutzt wie die Kalorien des Traubenzuckers. Einen Schluß auf die Vorgänge beim höheren Tier darf man hieraus nicht ziehen. Vielmehr müssen wir es bei dem Mangel faßbarer Zwischenprodukte zwischen den Aminosäuren und den Endprodukten als durchaus möglich ansehen, daß es einen stufenweisen Abbau der Aminosäuren bei den höheren Tieren überhaupt nicht gibt, daß vielmehr die oxydierenden Fermente, die in die Atomgruppierung der optisch aktiven α-Aminosäuren passen, das Molekül gleich vollständig auseinandersprengen. Das Bild, mit dem wir die Kohlenstoffketten auf das Papier zu zeichnen pflegen, verführt uns leicht, an innere und äußere Kohlenstoffatome und derartiges zu glauben. Gerade die besonderen Eigentümlichkeiten der α-Aminosäuren, die allein zu Peptiden aufgebaut werden können, die als Nährböden für Pilze alle anderen Stoffe übertreffen [1], beweisen die Bedeutung dieser Konfiguration für den Aufbau des Gesamtmoleküls, das an der richtigen Stelle gepackt, gleich vollständig auseinanderfliegt. Knoop [2]) hat für die Art des Abbaues aromatischer Säuren im Organismus der Säugetiere ein bestimmtes Gesetz gefunden, daß nämlich die Oxydation am β-Kohlenstoffatom der Seitenkette angreift und so zum Beispiel aus Phenylpropionsäure Benzoesäure wird: $C_6H_5CH_2CH_2COOH$ wird zu C_6H_5COOH. Aber die α-Aminosäuren und überhaupt die am α-Atom substituierten Säuren bilden eine völlige Ausnahme, indem sie gleich gänzlich verbrannt werden. Ebenso haben die aromatischen α-Aminosäuren bei der sogenannten Alkaptonurie eine völlige Ausnahmestellung, einer in ihrem Wesen nach unaufgeklärten Stoffwechselanomalie, bei der diese Stoffe nicht verbrannt, sondern als Homogentisinsäure ausgeschieden werden. [3] Und endlich werden die drei aromatischen Aminosäuren des Eiweißes, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan, im Stoffwechsel vollständig verbrannt; werden sie aber im Darm durch Bakterien erst partiell abgebaut, so sind sie für den Organismus unangreifbar geworden und werden als Phenol-, Kresol-, Indoxylschwefel- bzw. Glykuronsäure ausgeschieden. [4] Auch für die Aminosäuren bleibt ein stufenweiser Abbau bis zur vollständigen Verbrennung, dessen Stufen wir nur noch nicht kennen, immerhin möglich. Aber ebenso möglich ist nach dem Gesagten, daß die Aminosäuren auf einmal oxydiert werden und daß das Suchen nach den einzelnen Stadien des intermediären Stoffwechsels, das in den letzten Jahren eine Lieblingsbeschäftigung der physiologischen Chemiker gewesen ist, notwendig ergebnislos bleiben

---

[1] F. Czapek, Hofmeisters Beitr., **1**, 538; **2**, 557; **3**, 47 (1902); Emmerling, Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., **35**, 2289 (1902). — [2] Fr. Knoop, Hofmeisters Beiträge, **6**, 150 (1905). — [3] O. Neubauer und W. Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, 81 (1904). — [4] A. Ellinger und M. Gentzen, Hofmeisters Beitr., **4**, 171 (1903).

muß. — Über die Frage des Eiweißaufbaues aus Aminosäuren und einige damit zusammenhängende Fragen vgl. Vorlesung 22.

Die Umwandlung der Nahrungsstoffe ohne Verbrennung.

Außer in der bisher geschilderten Weise, bei der aus den verbrennenden Nahrungsstoffen, den Hexosen, den Fetten und dem Eiweiß, bzw. den Aminosäuren, Kohlensäure, Wasser und Harnstoff entstehen und außerdem — der eigentliche Zweck des Vorganges — Energie frei wird, werden dieselben Stoffe häufig vom Körper ganz anders behandelt. Sie werden, ohne Energie zu liefern, oder wenigstens ohne daß es dabei auf den Energiegewinn ankommt, in andere Körper verwandelt; es geht Eiweiß in Fett oder in Zucker, Zucker in Fett über, aus Eiweiß oder Fett wird Oxybuttersäure oder Azeton, aus Zystin wird Taurin, aus Eiweiß werden Purinderivate gebildet. Erfolgt die Verbrennung der Nahrungsstoffe an einem Ort und auf einen Schlag, so besteht natürlich ein absoluter Unterschied zwischen der Verbrennung und der Umwandlung eines Körpers in einen anderen im intermediären Stoffwechsel. Ist die Verbrennung auf mehrere Orte verteilt und erfolgt sie über mehrere Zwischenstufen, so kann zwischen den beiden Prozessen ein enger Zusammenhang bestehen; die Verbrennung bleibt auf einer der Zwischenstufen stehen, und von hier aus wird der neue Weg eingeschlagen. Solange wir über die Verbrennung so wenig wissen, erscheint es jedenfalls angezeigt, die beiden Vorgänge, die nach ihrem Wesen und nach ihrer Bedeutung für den Organismus grundverschieden sind, die energieliefernde Oxydation und die energetisch bedeutungslose Überführung eines Nahrungsstoffes in einen Körperbestandteil scharf auseinanderzuhalten.

Von solchen Umwandlungen kennen wir bisher folgende Fälle:

1. Aus Eiweiß kann Traubenzucker bzw. Glykogen entstehen.
2. Aus Glyzerin kann Traubenzucker entstehen.
3. Aus Kohlehydrat kann Fett entstehen.
4. Aus Eiweiß kann Fett entstehen.
5. Aus Eiweiß und aus Fett können die sogenannten Azetonkörper entstehen.
6. Aus Eiweiß können die Bausteine der Nukleinsäure entstehen.
7. Aus Eiweiß bzw. Cystin kann Taurin entstehen.
8. Aus Traubenzucker kann Glykuronsäure entstehen.

Außerdem sind erhebliche Umlagerungen innerhalb des Eiweißmoleküls beobachtet, indem ein Eiweiß in ein anderes, vielleicht aber auch eine Aminosäure in eine andere übergeht. Ferner ist die Bildung spezifischer Organbestandteile aus anderem Material sicher, die Bildung der Fermente,

der Gallensäuren, der Farbstoffe usw., wovon wir allerdings fast nichts wissen.

Die gut gekannten Umwandlungen sind:

1. Aus den Eiweißkörpern der Nahrung kann Traubenzucker bzw. Glykogen entstehen. Die Beweise für diese Zuckerbildung habe ich schon in Vorlesung 10 angeführt. Sie beruhen darauf, daß 1. bei reichlicher Fütterung mit Eiweiß in der Leber so bedeutende Mengen Glykogen gefunden wurden, daß sie von den Kohlehydraten der Nahrung nicht abgeleitet werden können (C. v. Voit, Bendix[1]) und 2. auf der Ausscheidung von Traubenzucker beim menschlichen Diabetes, beim Phloridzin- und beim Pankreasdiabetes der Hunde. Bei allen dreien werden solche Mengen von Traubenzucker mit dem Harn ausgeschieden[2]), daß die Kohlehydrate der Nahrung nicht die alleinige Quelle dieses Zuckers sein können. Wie das Nahrungs- verhält sich das zerfallende Körpereiweiß; es ist schon lange bekannt und kürzlich noch von Pflüger[3]) und Rolly[4]) durch sorgfältige Untersuchungen hungernder Tiere festgestellt worden, daß auch bei vollständiger Entziehung der Kohlehydrate aus der Nahrung und trotz offenbar fortbestehender Zuckerverbrennung Tiere doch immer noch eine gewisse Menge Glykogen in der Leber und den Muskeln enthalten, ja daß unter bestimmten Bedingungen diese Menge zunehmen kann. Und damit stimmt die Beobachtung von Hirsch und Rolly[5]) überein, daß glykogenfrei gemachte Tiere plötzlich wieder Glykogen in die Leber bekommen und Zucker in der Leber verbrennen, wenn man bei ihnen Fieber erzeugt und dadurch toxischen Gewebszerfall bewirkt, so daß organisiertes Eiweiß in den Stoffwechsel gerissen wird.

Welcher Teil des Eiweiß zur Zuckerbildung gebraucht wird, wissen wir nicht. Embden und Salomon[6]) haben bei pankreasdiabetischen Hunden eine Vermehrung der Zuckerausscheidung gesehen, als sie den Tieren Alanin zu fressen gaben; auch Glykokoll und Asparagin wirkten ähnlich, nur schwächer. Doch reichen das Alanin und die anderen geprüften Aminosäuren bei weitem nicht hin, um die aus Eiweiß entstehenden Zuckermengen zu decken. Glukosamin, das in einigen Eiweißen vorkommt, und an das man theoretisch denken könnte, wird nicht zu Glykogen.[7])

[1]) E. Bendix, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1900, Suppl. S. 309. — [2]) Vgl. Vorlesung 10. Besonders H. Lüthje, Pflügers Arch., **106**, 160 (1904); Deutsches Arch. f. klin. Med., **79**, 498 (1904); Zeitschr. f. klin. Med., H. 5 u. 6 (1899); G. Lusk, Zeitschr. f. Biol., **36**, 82 (1898); J. v. Mering, Kongr. f. innere Med., 1887; M. Cremer, Ergebnisse der Physiologie, I, Biochemie, 1902. — [3]) E. Pflüger, Pflügers Arch., **119**, 117 (1907). — [4]) O. Rolly, Deutsches Arch. f. klin. Med., **78** u. **83** (1903/1905). — [5]) C. Hirsch und Rolly, Deutsches Arch. f. klin. Med., **75** u. **78** (1902 u. 1903). — [6]) G. Embden und H. Salomon, Hofmeisters Beitr., **5**, 507; **6**, 63 (1904); M. Almagia u. G. Embden, ibid., **7**, 298 (1906). — [7]) E. Fabian, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, **27**, 167 (1899).

Die überlebende durchblutete Leber bildet weder aus Leucin, noch aus Alanin, noch aus dem Gemenge der Säurespaltungsprodukte des Eiweiß Glykogen.[1]) Ort und Art der Glykogen- bzw. Zuckerbildung aus Eiweiß sind also noch dunkel, und dabei sind die Mengen des gebildeten Kohlehydrates sehr bedeutend. Cremer[2]) berechnet, auf Grund der maximalen Zuckerausscheidung im Phloridzin- und anderen Diabetes, daß bis zu zwei Drittel des Eiweiß-Kohlenstoffes zu Glykogen werden kann. Nach Falta[3]) sind die Zuckermengen, die aus den verschiedenen Eiweißkörpern gebildet werden können, sehr verschieden, und es besteht heute noch keine erkennbare Beziehung zwischen der Menge des aus ihnen gebildeten Zuckers und dem, was wir sonst von dem chemischen Bau der betreffenden Eiweißkörper wissen.

Eine weitere, höchst wichtige Frage, auf die ich Ihnen auch noch keine Antwort geben kann, ist nun, ob die Glykogenbildung aus Eiweiß immer vor sich geht oder ob die Fähigkeit, Glykogen zu bilden, dem Nahrungseiweiß zwar immer zukommt, aber nur in Ausnahmefällen ausgeübt wird. Es ist möglich, daß das verbrennende Eiweiß immer zum erheblichen Teile zu Traubenzucker wird, der für gewöhnlich sofort weiter verbrannt, unter besonderen Bedingungen einmal als Glykogen abgelagert oder als Traubenzucker mit dem Harn ausgeschieden wird. Es ist aber ebensogut möglich, daß die Aminosäuren, so wie ich das eben besprach, für gewöhnlich direkt verbrannt werden und nur bei besonderem Bedarf zu Zucker bzw. Glykogen werden. Es ist schon länger bekannt (vgl. unten bei den Azetonkörpern) und ist in neuerer Zeit von Landergren[4]) stark betont worden, daß der Organismus der Säuger stets einer gewissen Menge von Zucker bedarf; vielleicht hängt das mit den nahen Beziehungen des Traubenzuckers zur Wärmeregulation zusammen (vgl. Vorlesung 10 am Schluß), vielleicht hat der Traubenzucker noch andere Funktionen in unserem Körper, bei denen er nicht durch Fett oder andere Stoffe vertreten werden kann. Jedenfalls kann der Organismus des Menschen und des Hundes mit Kohlehydraten und einer sehr kleinen Menge Eiweiß gut leben. Werden aber die Kohlehydrate durch eine isodyname Menge Fett ersetzt, so steht kein Traubenzucker zur Verfügung und er wird dann aus Eiweiß gebildet, so daß der Eiweißzerfall stark steigt.[5]) Auch bei den schweren Formen des Diabetes bei Mensch und Tier ist die Verbrennung des Zuckers ganz oder teilweise aufgehoben, sie leiden daher wie Lander-

---

[1]) K. Grube, Pflügers Arch., 118 (1907). — [2]) M. Cremer, Ergebnisse der Physiologie, I, Biochemie, 1902. — [3]) W. Falta, Zeitschr. f. klin. Med., **61**, H. 3 u. 4 (1905); 21. Kongr. f. innere Medizin, 1904. — [4]) E. Landergren, Skandinav. Archiv f. Physiologie, **14**, 112 (1902). — [5]) Außer Landergren auch H. Lüthje, Pflügers Arch., **113**, 547 (1906).

greus nur mit Eiweiß und Fett gefütterte Menschen an Kohlehydratmangel und bilden daher fortwährend aus Eiweiß Zucker, freilich erfolglos, da er immer wieder ausgeschieden wird.

Sie sehen, auf wie schwere und interessante Probleme wir bei der Zuckerbildung aus Eiweiß stoßen. Sie ist chemisch schwer vorstellbar, sie stellt große Anforderungen an die synthetische Fähigkeit des Protoplasmas und die massenhafte Zuckerneubildung beim schweren Diabetes stellt uns das merkwürdige Beispiel einer notwendigen und geordneten Regulation dar, die dem Organismus zum Verderben ausschlägt.

2. Die Zuckerbildung aus Glyzerin wurde beim Phloridzindiabetes und beim Pankreasdiabetes der Hunde von Cremer[1]) und Lüthje[2]) einwandfrei dargetan. Die Fettsäuren bilden dagegen keinen Zucker. Wenigstens sind bisher alle Versuche, den Übergang von Fett in Zucker nachzuweisen, ergebnislos verlaufen.[3]) Das Glyzerin aber bildet nur einen so kleinen Teil der Fette (11%), daß die Zuckerbildung aus ihm praktisch keine erhebliche Bedeutung haben dürfte. Da nach den früher (Vorlesung 11) angeführten Versuchen verfütterte Fettsäuren in der Darmwand in beliebiger Menge zu Neutralfett umgewandelt werden, muß der Organismus auch umgekehrt Glyzerin aus irgend etwas anderem bilden können.

3. Die Fettbildung aus Kohlehydraten läßt sich, wie ich schon in Vorlesung 11 besprach, durch Fütterungsversuche an Tieren, die rasch Fett ansetzen, jungen Schweinen, Hunden, Gänsen mit aller Exaktheit dartun. Da hierbei Sauerstoff frei und für andere Oxydationen verwertbar wird, steigt der respiratorische Quotient $\frac{CO_2}{O_2}$ erheblich an, bis zu 1·38 (s. o.). Die Fettbildung aus Zucker kann sehr groß sein und spielt praktisch eine bedeutende Rolle. Der Ort und die chemischen Vorgänge dabei sind uns aber noch unbekannt, und unbekannt ist uns auch noch die Ursache einer Erscheinung, die histologisch länger beobachtet, neuerlich von Pflüger[4]) auch durch die chemische Untersuchung bestätigt worden ist. Wenn man ein Tier mit Eiweiß oder Stärke oder Zucker füttert, so setzt es entweder Fett an oder Glykogen, selten aber beides. Zumal in der Leber scheinen sich Glykogenanhäufung und Fettanhäufung ziemlich streng auszuschließen.

4. Die Fettbildung aus Eiweiß ist von C. v. Voit von jeher angenommen worden. Dann wurden die von ihm angeführten Gründe in ihrer Beweiskraft vielfach bestritten, aber schließlich gelang es E. Voit[5]) und

---

[1]) M. Cremer, Gesellschaft f. Morphologie u. Physiologie in München, 1901 (Ref. Münchener med. Wochenschr., 1901). — [2]) H. Lüthje, Deutsches Arch. f. klin. Med., **80**, 98 (1904). — [3]) G. Lusk, Zeitschr. f. Biol., **42** (1901); daselbst die Literatur. — [4]) E. Pflüger, Pflügers Arch., **119**, 117 (1907). — [5]) Zit. nach dem folgenden.

Cremer[1]), sie mit Sicherheit zu beweisen, indem sie einen Hund und eine Katze reichlich mit Eiweiß fütterten und dabei sehr viel mehr Kohlenstoff als Stickstoff im Körper zurückbleiben sahen. Nach dem Tode wurde der Glykogengehalt der Tiere bestimmt, er reichte bei weitem nicht aus, um das Kohlenstoffdefizit zu decken. Also mußte der Kohlenstoff des Eiweißes zu Fett geworden sein. Eine erhebliche Rolle spielt die Fettbildung aus Eiweiß im Leben nicht, da durch reichliche Eiweißfütterung auch die Umsetzungen im Tierkörper, wie Rubner[2]) gefunden hat, so stark gesteigert werden, daß zum Ansatz in der Regel nichts verfügbar ist. Wenn Menschen oder Tiere Fett ansetzen, so geschieht das auf Kosten des Nahrungsfettes und der Kohlehydrate, nur in Ausnahmefällen anscheinend auf Kosten von Eiweiß.

Eine interessante Frage ist, ob auch aus Alkohol, dem letzten Nahrungsmittel, Fett entstehen kann, was an sich keine schwierigere Synthese wäre, als die aus Zucker. Die praktische Erfahrung lehrt, daß Alkoholgenuß, besonders Biergenuß, dick macht. Da aber in den alkoholischen Getränken auch Kohlehydrate vorhanden sind, und da der Alkohol durch seine Giftwirkung die Bewegungen und damit den Stoffverbrauch herabsetzt, beweist das nichts für eine Fettbildung aus Alkohol. Direkt darauf gerichtete Versuche aber liegen nicht vor.

5. Man weiß seit längerer Zeit, daß von diabetischen Menschen, die schwer erkrankt sind, Azeton im Harn und in der Ausatmungsluft ausgeschieden wird, und man weiß durch Stadelmann[3]), Külz[4]), Minkowski[5]), Magnus-Levy[6]) und Geelmuyden[7]), daß schwer erkrankte Diabetiker und pankreasdiabetische Hunde außerdem im Harn β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure ausscheiden.

$$\begin{array}{ccc} CH_3 & CH_3 & CH_3 \\ | & | & | \\ CHOH & CO & CO \\ | & | & | \\ CH_2 & CH_2 & CH_3 \\ | & | & \\ COOH & COOH & \end{array}$$

β-Oxybuttersäure — Azetessigsäure — Azeton

Die Azetessigsäure ist die Ursache der sogenannten Gerhardschen Reaktion im Harn, einer Bordeauxrotfärbung bei Zusatz von Eisenchlorid,

---

[1]) M. Cremer, Zeitschr. f. Biol., 38, 311 (1899). — [2]) M. Rubner, Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig u. Wien 1902. — [3]) E. Stadelmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 17, 419 (1883); Zeitschr. f. Biol., 21, 140 (1885). — [4]) E. Külz, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 18, 291 (1884); Zeitschr. f. Biol., 20, 165 (1884); 23, 329 (1887). — [5]) O. Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 18, 35 u. 147 (1884); 31, 181 (1893). — [6]) A. Magnus-Levy, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 42, 149 (1899); 45, 389 (1901). — [7]) H. C. Geelmuyden, Skandinav. Arch. f. Physiol., 11, 97 (1900).

die der Harn oder eine durch Ausäthern gewonnene Lösung der Azetessigsäure gibt. Die Oxybuttersäure kann ebenfalls durch Ausäthern gewonnen oder erst in Krotonsäure

$$CH_3 - CH = CH - COOH$$

überführt werden.[1])

Die Formelbilder veranschaulichen Ihnen den nahen Zusammenhang der drei Körper: β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure, Azeton. Man faßt alle drei häufig zusammen und bezeichnet sie als Azetonkörper. Woraus und unter welchen Bedingungen entstehen diese Stoffe, die dem normalen Stoffwechsel anscheinend fremd sind?

Einig ist man sich allgemein über die Bedingungen ihres Auftretens. Sie entstehen dann, wenn im Organismus keine oder nicht genug Kohlehydrate verbrannt werden. Das ist der Fall bei schwerem Diabetes, und Azetongeruch, Gerhardsche Reaktion und der Nachweis der Oxybuttersäure im Harn gelten mit Recht als Zeichen einer schweren Erkrankung, als Zeichen dafür, daß die Kohlehydratverbrennung fast oder fast vollständig aufgehoben ist. Das ist aber auch der Fall, wenn etwa im Experiment ein Mensch oder ein Tier ausschließlich mit Eiweiß oder Fett ernährt wird.[2]) Ich sagte Ihnen schon, daß dann zur Erfüllung irgend einer uns noch unbekannten Funktion Traubenzucker aus Eiweiß gebildet wird; doch reicht dessen Menge in der Regel nicht hin und es kommt zum Auftreten des Azetons und der Säuren. Und endlich ist die Kohlehydratverbrennung ja auch in den späteren Tagen des Hungers, nach Aufzehrung der Glykogenvorräte, äußerst gering, sie beschränkt sich auf die kleinen Glykogenmengen, die aus zerfallendem Körpereiweiß entstehen. Dementsprechend wurde auch bei den Hungerkünstlern die Ausscheidung von Azeton und von den Säuren beobachtet[3]) und der Azetongeruch der Ausatmungsluft ist dem Irrenarzt gelegentlich ein Hinweis darauf, daß einer seiner Patienten heimlich hungert.[4])

Auch über den Ursprung der Azetonkörper scheint man sich in letzter Zeit einigermaßen klar geworden zu sein, indem man ihn teils in einer Reihe von Eiweißspaltungsprodukten sucht, teils in der Buttersäure, die aus dem Tributyrin des Milch- und Butterfettes im Körper entsteht. Aus Kohlehydraten können sie nicht entstehen, da diese beim Diabetes ja gerade zugleich mit ihnen ausgeschieden werden. Ihre Entstehung aus den anderen Fetten — abgesehen vom Tributyrin — ist von Geelmuyden und besonders von Magnus-Levy behauptet und einige Jahre hindurch sehr all-

---

[1]) E. Darmstädter, Zeitschr. f. physiol. Chem., **37**, 355 (1903). — [2]) L. Borchardt, Hofmeisters Beitr., **9**, 116 (1907). — [3]) Virchows Archiv, **131**, Suppl. (1893). — [4]) E. Külz, Zeitschr. f. Biol., **23**, 329 (1887).

gemein angenommen worden. Die Annahme stützte sich hauptsächlich auf die riesig großen Mengen von Oxybuttersäure, die Magnus-Levy bei schweren Fällen von Diabetes fand und die er aus dem gleichzeitig zerfallenden Eiweiß nicht ableiten zu können glaubte. Solange über die Menge der Buttersäure in der Nahrung und eventuell im Körperfett der Patienten nichts bekannt ist, und solange wir vor allem über den intermediären Eiweißstoffwechsel so außerordentlich wenig unterrichtet sind, läßt sich die Frage nicht entscheiden und die Bildung von Oxybuttersäure aus den höheren Fettsäuren, Öl-, Palmitin- und Stearinsäure, bleibt durchaus möglich.

Positive Befunde über die Entstehung der Azetonkörper haben wir in den Untersuchungen von Embden, Salomon und Schmidt[1]) und von Borchardt und Lange[2]) und Baer und Blum.[3]) Embden, Salomon und Schmidt durchbluteten die überlebende Leber und fanden, wenn sie dem Durchspülungsblut gewisse Körper zusetzten, eine so beträchtliche Menge von Azeton, 60—400 *mg*, daß seine Bildung aus den betreffenden Körpern wenigstens äußerst wahrscheinlich ist. Von den untersuchten Körpern erwiesen sich als

Azetonbildner	keine Azetonbildner
Buttersäure	Glykokoll
Oxybuttersäure	Alanin
Leuzin (Amino-isokapronsäure)	Valin
Isovaleriansäure	Glutaminsäure
Tyrosin	Amino-n-kapronsäure
Phenylalanin	Isokapronsäure
Phenyl-α-Milchsäure	Isobuttersäure
Homogentisinsäure	Amino-isobuttersäure
	Asparagin
	Phenylessigsäure
	Phenylpropionsäure
	Phenyl-β-Milchsäure
	Zimtsäure

Borchardt und Lange haben an einen kohlehydratfrei ernährten Gesunden, Bär und Blum an Diabetiker und Hunde mit Phloridzindiabetes verschiedene Stoffe verfüttert. Es ergab sich im wesentlichen Übereinstimmung mit den Befunden bei der Leberdurchblutung; vor allem vermehrten Leucin, Isovaleriansäure, Tyrosin und Phenylalanin die Ausschei-

---

[1]) G. Embden, H. Salomon und F. Schmidt, Hofmeisters Beitr., **8**, 1 und 8 (1906). — [2]) L. Borchardt u. F. Lange, Hofmeisters Beitr., **9**, 116 (1907). — [3]) J. Baer und L. Blum, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **55**, 89 (1906); **56**, 92 (1906); Hofmeisters Beitr., **10**, 80 (1907).

dung der Azetonkörper um ein Bedeutendes. Da indessen nur ein sehr kleiner Teil des Leucins zu Azeton geworden war, sind die Versuche nicht so eindeutig wie die Durchblutungsversuche; nicht umsonst habe ich Ihnen in der Einleitung zu dieser Vorlesung auseinandergesetzt, wie leicht man durch indirekte Einflüsse getäuscht werden kann.

Sichere Quellen der Oxybuttersäure scheinen mir danach die Buttersäure des Milchfettes, für das des Azeton diese, das Eiweißspaltungsprodukt Leucin und die aromatischen Aminosäuren des Eiweißes zu sein. Ob aus den letzteren auch Oxybuttersäure entstehen kann, ist noch ganz fraglich, so daß also die Oxybuttersäure auch keine notwendige Vorstufe des Azetons zu sein braucht. Für die im Hungerzustand und im Experiment beobachteten Mengen reichen diese Quellen aus; ob sie es auch für den schweren Diabetes tun, ist, wie schon erwähnt, noch ganz zweifelhaft. Vor allem darf man die Menge der aus dem Milchfett entstehenden Oxybuttersäure nicht unterschätzen, da 100 *g* Butter — nach König — 5—6 *g* Oxybuttersäure liefern können.[1]) Vor allem aber erscheint die Ernährung ohne Kohlehydrat und auch der Phloridzindiabetes doch immer nur als ein sehr unvollkommenes Analogon mit dem schweren Diabetes. Denn aus Eiweiß und vielen seiner Spaltungsprodukte kann ja, wie Sie gehört haben, Zucker entstehen. Damit verschwindet aber die Ursache der Azetonausscheidung, die ja eben der Mangel der Kohlehydratverbrennung ist, d. h. das Eiweiß übt auch eine „antiketoplastische“ Wirkung aus (Borchardt, Bär und Blum).

Wir stehen heute noch recht im Anfange unserer Kenntnis der Azetonbildung, gar nichts wissen wir über die eigentliche Ursache ihrer Bildung, wie es kommt, daß die Aufhebung der Zuckerverbrennung zur Azetonbildung führt. Man kann eigentlich nur ganz im allgemeinen sagen, daß sich der intermediäre Eiweiß-, Zucker- und vielleicht Fettstoffwechsel irgendwie miteinander verschlingen. Ein anderes Beispiel dieser Verschlingung ist die bisher ganz vereinzelt dastehende Tatsache, die Bär und Blum[2]) gefunden haben, daß die Zufuhr von Glutarsäure (das Eiweißspaltungsprodukt Glutaminsäure ist Aminoglutarsäure), die Zuckerausscheidung im Phloridzindiabetes stark herabsetzt. Wir wissen auch ebensowenig wie bei der Zuckerbildung aus Eiweiß, ob die Bildung der Oxybuttersäure und des Azetons ein ganz abnormer Vorgang ist oder ob sie auch in der Norm gebildet, für gewöhnlich aber gleich weiter verbrannt werden.

Wohl aber kennen wir gewisse Folgen davon, daß neben der Kohlensäure im Blute und in den Geweben organische Säuren vorhanden sind,

---

[1]) J. Hagenberg, Malys J.-B., **30**, 896 (1900); L. Schwarz, ibid., **30**, 893. —
[2]) J. Bär u. L. Blum, Hofmeisters Beitr., **10**, 80 (1907).

die sich nicht wie die Kohlensäure mit dem Ammoniak zu einer neutralen Verbindung vereinigen können. Es kommt zu einer Säuerung oder Acidosis. Ich habe Ihnen schon in Vorlesung 19, als ich die Bilanz der Basen und Säuren im Körper besprach, berichtet, daß Säuren, die in ungewöhnlicher Menge auftreten, neutralisiert und als Salze mit dem Harn entleert werden. Zur Neutralisierung steht dem Körper meist nur eine beschränkte Menge Natrium oder Kalium zur Verfügung, sie wird vielmehr durch Ammoniak bewirkt. Wenn Sie daher das Blut oder den Harn eines Diabetikers oder eines Hungernden untersuchen, so dürfen Sie nicht etwa stark saure Reaktion erwarten; das wird durch das Heranziehen des Ammoniaks eben verhütet. Sie finden vielmehr im Harn eine große Menge Ammoniak, der nicht 2—4% des Stickstoffs ausmacht wie gewöhnlich, sondern 15—20% und mehr. Erst wenn die Oxybuttersäurebildung im schwersten Diabetes sehr hochgradig wird, versagen eventuell die Schutzmittel des Körpers und es kommt zur Säurevergiftung.

Das Coma diabeticum, ein Zustand schwerer Bewußtlosigkeit mit tiefer und geräuschvoller Atmung, in dem viele Diabetiker zugrunde gehen, wird seit Stadelmann, Minkowski und Magnus-Levy allgemein für eine Säurevergiftung angesehen, und daher werden Diabetiker während des Komas oder wenn sein Eintritt droht, mit großen Dosen von Alkali ($NaHCO_3$) behandelt.[1])

6. Kossel[2]) hat beobachtet, daß unbebrütete Hühnereier weniger Purinbasen enthalten als das fertige Küchlein. Sie müssen also im Laufe der Bebrütung aus anderem Material entstanden sein. Tichomiroff[3]) hat dasselbe bei den Eiern des Seidenspinners beobachtet und Burian und Schur[4]) sahen beim Hunde und Kaninchen am Ende der Säuglingszeit mehr Purinbasen und mehr Nukleinsäure als im neugeborenen Tier und der Milch zusammen.

7. Das Taurin, das mit Cholalsäure gepaart eine der Gallensäuren bildet, die Taurocholsäure, geht aus dem Cystin hervor[5]) bzw. dem Cystein:

$$\begin{array}{l} CH_2SH \\ | \\ CHNH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + 3\,O = \begin{array}{l} CH_2SO_2OH \\ | \\ CH_2NH_2 \end{array} + CO_2$$

---

[1]) Besonders die zitierten Arbeiten von A. Magnus-Levy, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., 42 u. 45, enthalten reiches Material. — [2]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **10**, 248 (1886). — [3]) Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **9**, 518 (1885). — [4]) R. Burian u. H. Schur, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **23**, 55 (1897). — [5]) G. v. Bergmann, Hofmeisters Beitr., **4**, 192 (1904).

8. Wenn bestimmte Stoffe in den Körper eingeführt werden, so gehen sie mit Glykuronsäure eine Paarung ein. Sie ist, wie Thierfelder[1]) gefunden hat, das nächste Oxydationsprodukt des Traubenzuckers.

$$COOH\ CHOH\ CHOH\ CHOH\ CHOH\ CHO \quad \text{Glykuronsäure}$$
$$CH_2OH\ CHOH\ CHOH\ CHOH\ CHOH\ CHO \quad \text{Traubenzucker.}$$

Sie scheint dem Tierkörper in beliebiger Menge zur Verfügung zu stehen.

9. Unter gewissen pathologischen Bedingungen, Kohlenoxydvergiftung[2]) u. a., tritt im Harn und den Geweben Milchsäure auf, die vielleicht sogar ein regelmäßiges Produkt des intermediären Stoffwechsels ist. Sie kann aus den Kohlehydraten, aus denen sie durch Bakterien entsteht, hervorgehen, aber auch aus den Eiweißspaltungsprodukten Alanin und Serin leicht entstehen.

10. Als angeborene Abnormität kommt bei Menschen die sog. Alkaptonurie[3]) vor, bei der Tyrosin und Phenylalanin zu Homogentisinsäure werden:

```
      COH                       CH                        CH
HC/      \CH              HC/      \CH             HC/      \COH
HC\      /CH              HC\      /CH            HOC\      /CH
      CCH2 CHNH2 COOH           CCH2 CHNH2 COOH           CCH2 COOH
       Tyrosin                  Phenylalanin          Homogentisinsäure.
```

11. Aus Ornithin und Lysin können Tetra- und Pentamethylendiamin (Kadaverin und Putreszin) entstehen, die ebenfalls als seltene Abnormität, bisweilen zusammen mit Cystin, im Harn ausgeschieden werden können[4]):

$$H_2N\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,CHNH_2\,COOH = H_2N\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,NH_2 + CO_2$$
$$H_2N\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,CHNH_2\,COOH = H_2N\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,CH_2\,NH_2 + CO_2$$

Von der Umwandlung eines Eiweißkörpers in einen anderen war schon in Vorlesung 13 die Rede und auf einige Fragen komme ich in Vorlesung 22 zurück. Außerdem sei nochmals auf die Bildung der spezifischen Organbestandteile hingewiesen, der Gallensäuren, der Pigmente, des Hämatins und der Gallenfarbstoffe, der Fermente, der Körper der inneren Sekretion usw. Sie werden ganz unabhängig von der Nahrung, also aus

[1]) H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **11**, 388 (1887). — [2]) T. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **15**, 335 (1891). — [3]) E. Meyer, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, **70**, 443 (1901); F. Mittelbach, ibid., **71**, 50 (1901); E. Abderhalden u. W. Falta, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **39**, 143 (1903); W. Falta u. L. Langstein, ibid., **37**, 513 (1903). — [4]) E. Baumann u. v. Udranszky, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **13**, 562 (1889); **15**, 77 (1889).

beliebigem Material fortwährend erzeugt und können in der Regel auch erzeugt werden, ohne daß Nahrung zugeführt wird, also aus zerfallenden Bestandteilen des Körpers. Über die Art der Bildung und der Materialbeschaffung aber wissen wir nichts, nur daß wir von vornherein in dem vielgestaltigen Eiweißmolekül eher ihre Quelle werden suchen dürfen, als in den Fetten oder den Zuckerarten. Ob der Tierkörper die allgemeinen Zellbestandteile Lecithin und Cholesterin aufbauen kann, steht nicht fest.

Synthesen im Tierkörper.

Die bisher genannten Umwandlungen begreifen alle oder fast alle Synthesen in sich, zum Teil sogar sehr komplizierte Synthesen, die der Chemie noch gar nicht oder auf den größten Umwegen und mit starken Verlusten möglich sind. Wenn man aber von Synthesen im Tierkörper spricht, so meint man häufig eine besondere Klasse von Vorgängen, bei denen es sich um einfache Vereinigungen unter Wasseraustritt handelt. Diese synthetischen Vorgänge hat man dann gelegentlich in Gegensatz zu der allgemeinen Richtung des tierischen Stoffwechsels gebracht, die auf Abbau gerichtet sei. Offenbar mit Unrecht. Der tierische Stoffwechsel ist zwar ein Oxydations- oder, allgemeiner gesprochen, ein exothermischer Prozeß, bei dem Energie frei wird, und die Photosynthese des Zuckers aus Kohlensäure, die in den grünen Pflanzen geschieht, ist ein scharfer Gegensatz hierzu, ein endothermischer Prozeß, indem dabei Wärme gebunden wird. Solche endothermische Prozesse kommen vorübergehend auch im Tierkörper vor, im größeren Maßstabe bei der Bildung des Fettes aus Zucker. Aber die Synthesen, die uns hier noch kurz beschäftigen sollen, stehen gar nicht im Gegensatz zu den Oxydationsprozessen, sondern zu den Hydrolysen, und ebenso wie die Wärmetönung der Hydrolysen unmeßbar klein ist[1], ist es auch die dieser Synthesen, die also mit dem energetischen Geschehen im Tierkörper gar nichts zu tun haben. Von erheblicherem Interesse ist aber, daß trotzdem zwar die Hydrolysen durch die Fermente allein in wässeriger Lösung geschehen, zu der entsprechenden Synthese dagegen immer die lebende Zelle mit ihrer Struktur erforderlich scheint.

Von einigen dieser Synthesen war schon öfters die Rede, der Bildung des Glykogens aus Traubenzucker und den anderen Monosacchariden in allen Organen, der Bildung des Milchzuckers, vermutlich aus Traubenzucker in der Brustdrüse, der Synthese des Fettes aus Fettsäuren und Glyzerin

---

[1]) Die Hydrolyse des Eiweißes durch Trypsin hat Grafe (Arch. f. Hygiene, **62**, 216 [1907]) gemessen und keinen Ausschlag gefunden. Die Differenz in der Verbrennungswärme zwischen den Mono- und Polysacchariden fällt in die Versuchsfehler.

in der Darmwand, der Synthese der Eiweißkörper aus Aminosäuren. Auch Nukleinsäure und Lecithin werden vielleicht in oder jenseits der Darmwand aus ihren Komponenten aufgebaut.

Weiterhin gibt es aber noch eine Anzahl Prozesse, durch die hauptsächlich Gifte entgiftet oder Substanzen für die Ausscheidung vorbereitet werden. Ein Teil kommt bei normaler Ernährung nicht vor, sondern betrifft Arzneimittel usw.[1]) Von größerer Bedeutung sind:

I. Die Bildung der gepaarten Schwefelsäuren: Phenol, Kresol, Indoxyl, Skatoxyl und gelegentlich auch andere aromatische Körper vereinigen sich mit Schwefelsäure, die ihrerseits aus der Oxydation des Cystins hervorgeht, zu Ätherschwefelsäuren[2]):

$$SO_2{}^{OH}_{ONa} + C_6H_5OH = SO_2{}^{OC_6H_5}_{ONa} + H_2O$$

Das indoxylschwefelsaure Natrium ist das sogenannte Harnindikan, einer der Harnfarbstoffe. Da die primären aromatischen Eiweißspaltungsprodukte verbrannt werden, kommt nur der Anteil von ihnen für diese Paarung mit Schwefelsäure in Betracht, der von den Darmbakterien zu Phenol, Indol usw. abgebaut wird, und die Menge der gepaarten Schwefelsäuren oder des Indikans im Harn ist öfters als ein Maß für die Darmfäulnis betrachtet worden, indessen in bezug auf die gepaarten Schwefelsäuren sicher nicht mit Recht.[3])

Die Bildung der gepaarten Schwefelsäuren erfolgt nach Baumann und Christiani[4]) nicht in der Niere, nach Embden und Glässner[5]) in der Leber, die diese Synthese bei der künstlichen Durchblutung ausführt.[5])

II. Die Bildung der gepaarten Glykuronsäuren. Schmiedeberg und Hans Meyer[6]) fanden, daß sich verfütterter Kampfer im Hundeorganismus mit Glykuronsäure paart, und seitdem ist diese Paarung noch für viele andere Substanzen, Chloral[7]), Phenol[8]), Thymol[8]) und andere nachgewiesen worden. Die Glykuronsäure, $C_6H_{10}O_7$, hat nach Thierfelder[9]) die Konstitution COOH CHOH CHOH CHOH CHOH COH, ist also ein Oxydationsprodukt des Traubenzuckers und entsteht im Körper zweifellos aus ihm; die Menge der zur Verfügung stehenden Glykuronsäure scheint bedeutend zu sein; ob Phenol zum Beispiel sich mit Schwefelsäure paart oder mit

---

[1]) Vgl. Literatur: A. Heffter, Ergebnisse der Physiologie, 4, 184 (1905). — [2]) E. Baumann und E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1, 244 (1877). — [3]) R. Schütz, Arch. f. Verdauungskrankheiten, 7, 43 (1901); Betr. des Indikans A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem., 38, 39, 41 (1903—1904). — [4]) A. Christiani und E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem., 2, 350 (1878). — [5]) G. Embden u. K. Glässner, Hofmeisters Beitr., 1, 310 (1901). — [6]) O. Schmiedeberg u. H. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chem., 3, 422 (1879). — [7]) J. v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem., 6, 480 (1882). — [8]) E. Külz, Zeitschr. f. Biol., 27, 252 (1890). — [9]) H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem., 11, 388 (1887).

Glykuronsäure, hängt wohl von der Nahrung ab. Embden[1]) sah die Bildung gepaarter Glykuronsäuren bei Durchblutung der überlebenden Leber. Kleine Mengen gepaarter Glykuronsäuren treten sehr oft im Harn auf; wichtig ist, daß sie nach manchen Arzneien in großer Menge erscheinen und daß die Glykuronsäure die Zuckerreaktionen gibt.

III. Die weitaus wichtigste Synthese im Körper ist die Vereinigung der Karboxylgruppe mit Ammoniak zu einem Säureamid, das heißt der Antritt des Stickstoffes an einen Kohlenstoff, an dem außerdem ein Sauerstoffatom steht.

$$\ldots\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH + NH_3 = \ldots\overset{\overset{O}{\|}}{C}—NH_2 + H_2O$$

Dabei können 1. an ein Kohlenstoffatom zwei Moleküle Ammoniak antreten, dann entsteht Harnstoff aus Kohlensäure und Ammoniak:

$$HO—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH + 2\,NH_3 = H_2N—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—NH_2 + 2\,H_2O.$$

2. Können der Karboxylrest und das Ammoniak beide Teile von α-Aminosäuren sein; es entsteht dann aus zwei Aminosäuren ein Peptid, zum Beispiel aus zwei Molekülen Glycin das Glycylglycin:

$$H_2N—\underset{H}{\overset{H}{C}}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH + H_2N—\underset{H}{\overset{H}{C}}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH = H_2N\underset{H}{\overset{H}{C}}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—\overset{\overset{H}{|}}{N}—\underset{H}{\overset{H}{C}}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}.OH + H_2O$$

3. Kann das Ammoniak auch wieder zu Glykokoll substituiert sein, die Karboxylgruppe aber gehört einer aromatischen Säure an, nämlich der Benzoesäure oder der Phenylessigsäure. Es entsteht aus Benzoesäure und Glykokoll die Hippursäure:

$$C_6H_5COOH + H_2N—\underset{H}{\overset{H}{C}}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH = C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}—\overset{H}{N}—\underset{H}{\overset{H}{C}}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH + H_2O$$

aus Phenylessigsäure und Glykokoll die Phenazetursäure[2]):

$$C_6H_5—CH_2—COOH + H_2N—\underset{H}{\overset{H}{C}}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH =$$

$$= C_6H_5—CH_2—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—\overset{H}{N}—\underset{H}{\overset{H}{C}}—\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH + H_2O.$$

---

[1]) G. Embden, Hofmeisters Beitr., 2, 591 (1902). — [2]) E. u. H. Salkowski, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, S. 491 (1885).

4. Kann das Ammoniak noch anders substituiert, der Kohlenstoff aber im Harnstoff enthalten sein; es entstehen die Uramidosäuren, z. B. aus Aminobenzoesäure die Uramidobenzoesäure[1]:

$$HOOC - C_6H_5 - NH_2 + HO - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - OH + NH_3 =$$

$$= HOOC - C_6H_5 - \overset{\overset{\displaystyle H}{}}{N} - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - NH_2 + 2H_2O.$$

Derartige Uramidosäuren könnten aus jeder Aminosäure entstehen, doch wird ihre Bildung nur bei der genannten Aminobenzoesäure und einigen anderen Aminosäuren (Aminosalizylsäure, Taurin) beobachtet, weil die hauptsächlich vorkommenden Aminosäuren, die α-Aminosäuren aus Eiweiß, total verbrannt werden.

5. Endlich kann die —COOH-Gruppe wieder in der Benzoesäure entstehen, die NH_2-Gruppe dagegen zum Pentamethylendiamin substituiert sein, dem Eiweißspaltungsprodukt Ornithin:

$$\begin{array}{l} CH_2NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CHNH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + \begin{array}{l} HOOC - C_6H_5 \\ \\ \\ \\ \\ \\ HOOC - C_6H_5 \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{l} CH_2 - \overset{\overset{\displaystyle H}{|}}{N} - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - C_5H_5 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \quad H \; O \\ | \quad \diagup \quad \| \\ CHN - C - C_6H_5 \\ | \\ COOH \end{array} + 2H_2O.$$

Der entstehende Körper ist die Ornithursäure und Jaffé[2]) hat gefunden, daß die Vögel verfütterte Benzoesäure als Ornithursäure ausscheiden.

Die Bildung der Uramidosäure und der Ornithursäure sind Spezialfälle und spielen, soweit wir wissen, eine geringe Rolle. Die Peptidbindung ist die im Eiweiß (vgl. Vorlesung 12), und sie wird daher bei jeder Eiweißsynthese gebildet, die Benzoesäure kommt in vielen Pflanzen vor, entsteht auch bei der Eiweißfäulnis und der Harn der Pflanzenfresser enthält daher meist viel Hippursäure, der der Menschen sehr oft eine gewisse Menge. Der Harnstoff endlich ist das normale Endprodukt des Eiweißstoffwechsels der Säugetiere. Im menschlichen Harn rechnet man gewöhnlich, daß etwa 85% des Stickstoffs Harnstoff sind. Der Rest kommt aber außer auf Ammoniak auf Kreatinin, Harnsäure, Purine und andere Basen, die

---

[1]) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, **7**, 93 (1883). — [2]) M. Jaffé, Ber. d. Deutschen chem. Ges., **10**, 1925 (1877); **11**, 406 (1878).

mit dem Eiweißstoffwechsel gar nichts zu tun haben. Der Stickstoff des Eiweißes erscheint ganz oder fast ganz als Harnstoff. Davon kann ein Teil, wie Sie gehört haben (Vorlesung 12 und 13), durch die Wirkung der Arginase aus dem Arginin direkt entstehen, doch ist dieser Teil bei den hauptsächlichen Nahrungseiweißen recht klein. Die große Masse des Harnstoffes muß durch Synthese entstehen.

Von den drei Formen, in denen die $CONH_2$-Gruppe vorkommt, besitzt jede ihr eigenes Ferment: auf die Peptide wirken Trypsin und Erepsin, auf die Hippursäure das Histozym [1]), auf den Harnstoff die Fermente gewisser Bakterien. Das Erepsin, das alle Peptide spaltet, greift Hippursäure nicht an. [2]) Die Synthese der Hippursäure und der Peptide ist außerhalb des Tierkörpers nur durch eingreifendere chemische Mittel bei hoher Temperatur möglich, Harnstoff entsteht nach Hofmeister [3]) in vitro aus Glykokoll und Ammoniak unter der Einwirkung von Permanganat bei Körpertemperatur.

Die Peptidbildung und der Eiweißaufbau sind bisher nur aus Stoffwechselversuchen erschlossen und nicht am einzelnen Organ beobachtet, wohl aber die beiden anderen Synthesen. Nach Bunge und Schmiedeberg [4]) wird Hippursäure gebildet, wenn man durch die aus dem Körper herausgenommene Niere Blut durchleitet, dem Glykokoll und Benzoesäure zugesetzt sind. Harnstoff wird nach der berühmten Entdeckung v. Schröders [5]) gebildet, wenn man die überlebende Leber durchblutet und dem Durchleitungsblut kohlensaures Ammoniak zusetzt. Die Niere bildet keinen Harnstoff und die Leber keine Hippursäure.

Daß die Leber die Hauptbildungsstätte des Harnstoffes ist, geht auch aus den Versuchen von Nencki, Pawlow und Zaleski [6]) an der Eckschen Fistel hervor, ob sie die einzige ist, das erscheint nach den im gleichen Laboratorium ausgeführten Leberexstirpationen [7]) allerdings fraglich. — Der Stickstoff kommt im Eiweiß, abgesehen von der kleinen Menge im Arginin, nur in Aminosäuren vor, in denen nur ein Stickstoffatom an einem Kohlenstoff steht, und schon vor der gelungenen Synthese

---

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **14**, 379 (1881). — [2]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, **52**, 526 (1907). — [3]) F. Hofmeister, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **37**, 426 (1896). — [4]) G. Bunge u. O. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **6**, 233 (1876). — [5]) W. v. Schröder, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **15**, 364 (1882); **19**, 373 (1885). — Nach der Entdeckung der Arginase, die Harnstoff aus Arginin bildet und die in der Leber reichlich vorhanden ist, könnte man den von v. Schröder gefundenen Harnstoff als hydrolytisch abgespaltenen ansprechen. Eine Rechnung unter Zugrundelegung der Zahlen Wakemans (Zeitschr. f. physiol. Chemie, **44**, 338 (1905) ergibt, daß das unmöglich ist, weil die Leber gar nicht genug Arginin enthält. — [6]) M. Nencki, J. P. Pawlow u. J. Zaleski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **37**, 26 (1895). — [7]) S. S. Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **29**, 517 (1900).

v. Schröders ist hieraus mit aller Bestimmtheit der Schluß gezogen worden, daß der Harnstoff aus Ammoniak und einer Kohlenstoffverbindung synthetisch aufgebaut werden müsse. v. Schröders Entdeckung zeigt, daß die Leberzellen die volle Synthese aus Kohlensäure und Ammoniak ausführen können, und nur das erscheint fraglich, ob aller Harnstoff so gebildet wird, oder ob nicht vielleicht ein Teil der Aminosäuren so abgebaut wird, daß Kohlenstoff und Stickstoff in Verbindung bleiben und nur der andere Stickstoff noch angelagert werden muß. Die außerordentlich leichte Bildung der Karbaminsäure aus Kohlensäure und Ammoniak läßt diese Frage indessen als ziemlich gegenstandslos erscheinen.

An Stelle des Harnstoffes scheiden die Vögel bekanntlich die Hauptmasse des Stickstoffes als Harnsäure aus, und die Überlegung, daß der Stickstoff des Eiweißes in Aminosäuren enthalten ist, während in der Harnsäure 2 Atome N an 1 Atom C stehen, beweist, daß auch sie synthetisch entsteht. Minkowskis[1]) Beobachtungen an entleberten Gänsen und Enten machen es wahrscheinlich, daß die alleinige oder Hauptbildungsstätte die Leber ist und daß außer Kohlensäure und Ammoniak Milchsäure zu dieser Synthese verwandt wird.

IV. An verfüttertes Pyridin lagert der Organismus, wie His[2]) gefunden hat, eine Methylgruppe an und scheidet es als Methylpyridin aus. In ähnlicher Weise beobachtete Hofmeister[3]) die Ausscheidung von Tellur- und Selenmethyl, wenn er tellurige und selenige Säure verfütterte, doch erfolgt diese Anlagerung in vitro so leicht, daß es fraglich ist, wieweit man von einer Synthese durch das Gewebe sprechen darf.

Vielleicht wird die künftige Forschung noch manche intermediäre Synthese lehren.

---

[1]) O. Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **21**, 41 (1886); **31**, 214 (1893). — [2]) W. His d. J., Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., **22**, 253 (1887). — [3]) F. Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., **33**, 198 (1894).

21. Vorlesung.

Der Gesamtbedarf des Menschen an Nahrung.

Meine Herren! Der Bedarf des Organismus an Nahrung setzt sich aus dem der einzelnen Organe zusammen, wird aber bei den Warmblütern zum Zwecke der Wärmeregulation zu einer Einheit zusammengefaßt. Da sie leben und arbeiten, haben alle Organe einen Stoffwechsel und Kraftwechsel und die der höheren Tiere produzieren auch, soweit sie untersucht sind, alle Kohlensäure und verbrauchen alle Sauerstoff. Aber der Umsatz ist freilich bei ihnen sehr verschieden groß. Er ist groß für die quergestreiften Muskeln, noch größer im Verhältnis für die Drüsen, klein dagegen für die glatten Muskeln, Darm, Herz usw. Für den Umsatz des Zentralnervensystems liegen bisher nur beim Frosch Angaben[1]) vor, die aber keine absoluten Werte zu berechnen gestatten, beim Warmblüter und speziell beim Menschen ist bisher auch nicht der Versuch einer Messung gemacht worden; die reiche Blutversorgung der grauen Substanz beweist vielleicht nur ihre Empfindlichkeit gegen Kohlensäure oder andere Abfallprodukte, besagt aber gar nichts über die Umsatzgröße. Nicht gemessen ist auch der Umsatz der Lungen, der Leber, der Drüsen ohne Ausführungsgang, des Bindegewebes und des Knochenmarks.

Der größte der Summanden ist der Umsatz in der quergestreiften Muskulatur. Macht sie doch etwa 40% unseres Körpers und nach Abzug des Fettes und der Skelettasche 58% der lebendigen Substanz aus.[2]) Es ist mehrfach versucht worden, den Gaswechsel der isolierten quergestreiften Muskeln direkt zu messen[3]), doch handelt es sich dabei großenteils um Absterbeerscheinungen, so daß wir über den Ruheumsatz der quergestreiften Muskeln nichts wissen. Wohl aber kennen wir den Mehrverbrauch

---

[1]) H. Winterstein, Zeitschr. f. allg. Physiologie, **6**, 315 (1906). — [2]) E. Bischoff, Zeitschr. f. rationelle Medizin, 3. R., 20. Bd., S. 75 (1863). — [3]) M. Rubner, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1885, 38; M. v. Frey, ibid., 1885, 533; W. M. Fletcher, Journ. of Physiology, **23**, 10 (1898).

des menschlichen Körpers bei der Muskelarbeit. Zuntz und Schumburg[1]) berechnen den Sauerstoff, den ein Mensch für 1 *km* Gehen mehr braucht als bei tunlichst vollkommener Muskelruhe, auf 10—11·8 *l*; 1 Stunde Gehen würde 50—70 *l* Sauerstoff erfordern, was je nach dem Ernährungszustande 70—140 *g* Kohlensäure sind. Der Verbrauch steigt mit der Schnelligkeit des Gehens, wechselt aber auch individuell je nach der Übung, nicht aber anscheinend nach der Gangart.

Für Radfahren[2]) fanden sich:

bei	8·9 *km*	Stundengeschwindigkeit	4·2 *l*	Sauerstoff für den Kilometer
„	15·1 *km*	„	4·3 *l*	„ „ „ „
„	21·2 *km*	„	5·4 *l*	„ „ „ „

Für eine Stunde Radfahren wären das 37—114 *l* Sauerstoff oder bei einer Durchschnittsgeschwindigkeit von 15 *km* etwa 100 *g* Kohlensäure in der Stunde.

Bei raschem Bergaufgehen[3]) braucht man auch bei vollkommenster Übung für 100 *m* Höhendifferenz auf gutem Wege mindestens 17 *l* Sauerstoff, für die Besteigung eines Berges von 500 *m* Höhe (Auf- und Abstieg) 100—140 *l* Sauerstoff oder durchschnittlich 200 *g* Kohlensäure. Sondén und Tigerstedt[4]) geben folgende Zahlen für den Mehrverbrauch an Kohlensäure an, der durch Gehen, Erklettern einer Leiter oder Drehen eines Dynamometers gegenüber voller Ruhe hervorgerufen wird, Zahlen, die auch den Parallelismus zwischen der geleisteten Muskelarbeit und der ausgeschiedenen Kohlensäure deutlich erkennen lassen, wenn auch wechselnde Übung und Ermüdung, wechselnder Ernährungszustand und der nicht immer genau bestimmbare Ruhestoffwechsel kleine Abweichungen bedingen.

Zunahme beim Gehen:

5508 Schritte . . .	40 *g* CO_2	5428 Schritte . . .	45 *g* CO_2
5182 „ . . .	39 *g* „	5920 „ . . .	41 *g* „
4321 „ . . .	28 *g* „	3000 „ . . .	13 *g* „

Zunahme beim Steigen:

20.553 *kg*	104 *g* CO_2	13.566 *kg*	50 *g* CO_2
16.560 *kg*	72 *g* „	18.165 *kg*	84 *g* „
14.640 *kg*	59 *g* „	19.601 *kg*	84 *g* „
12.225 *kg*	53 *g* „	21.627 *kg*	80 *g* „

[1]) N. Zuntz und Schumburg, Studien zu einer Physiologie des Marsches, Bibliothek von Coler, Berlin 1901; auch G. Katzenstein, Pflügers Archiv, **49**, 330 (1891). — [2]) L. Zuntz, Untersuchungen über den Gaswechsel und Energieumsatz des Radfahrers. Berlin 1899. — [3]) A. Löwy (mit J. Löwy und L. Zuntz), Pflügers Archiv, **66**, 497 (1897); A. Durig, ibid., **113**, 213 (1906). — [4]) K. Sondén u. R. Tigerstedt, Skandinav. Arch. f. Physiologie, **6**, 1 (1895).

Zunahme beim Drehen eines Dynamometers:

7585 *kg*	42 *g* CO_2	7969 *kg*	50 *g* CO_2
7170 *kg*	35 *g* „	8175 *kg*	41 *g* „
6071 *kg*	42 *g* „	10.529 *kg*	54 *g* „
7037 *kg*	30 *g* „	9549 *kg*	40 *g* „
6324 *kg*	41 *g* „		

Ferner fanden Sondén und Tigerstedt, daß von einem Erwachsenen in der Stunde durchschnittlich ausgeschieden wurden:

im Schlafe	22 *g* CO_2
bei absichtlich vollkommener Muskelruhe	31 *g* „
bei gewöhnlicher Ruhe	38 *g* „

Pettenkofer und Voit[1]) beobachteten bei ihren grundlegenden Versuchen folgende Kohlensäureausscheidungen in 12 Stunden, je nachdem die Versuchsperson bei gleicher Ernährung völlig ruhte (nachts), sitzend las und als Uhrmacher sich mit der Reparatur von Taschenuhren beschäftigte oder endlich stundenlang ein Schwungrad drehte:

Ruhe (Nachthälfte)	leichteste Arbeit	schwerste Arbeit
379 *g* CO_2	533 *g* CO_2	885 *g* CO_2
404 *g* „	539 *g* „	828 *g* „
403 *g* „	527 *g* „	
400 *g* „		
306 *g* „		
378 *g* CO_2	533 *g* CO_2 (+ 155 *g*)	857 *g* CO_2 (+479 *g*)

Bei gewerblicher Arbeit verschiedener Art fand Wolpert[2]) die folgenden Kohlensäurezahlen pro Stunde bei Ruhe (keine absolute) und Arbeit:

	Ruhe	Arbeit
Handnäherin . . .	31 *g* CO_2	35 *g* CO_2
Schreiber	34 *g* „	40 *g* „
Schneider	33 *g* „	40 *g* „
Lithograph . . .	34 *g* „	41 *g* „
Maschinennäherin .	31 *g* „	42 *g* „
Zeichner	34 *g* „	48 *g* „
Damenschuhmacher	34 *g* „	50 *g* „
Mechaniker . . .	43 *g* „	62 *g* „
Herrenschuhmacher	39 *g* „	72 *g* „

---

[1]) M. v. Pettenkofer und C. Voit, Zeitschr. f. Biologie, **2**, 459 (546) (1866). — [2]) H. Wolpert, Arch. f. Hygiene, **26**, 68 (1896).

Bei allen diesen Versuchen erhält man eine gewisse, aber sehr kleine Steigerung des Umsatzes durch die Arbeit des Herzens, die ja bei Bewegung größer ist als in der Ruhe; im wesentlichen aber kommt die Steigerung auf die vermehrte Tätigkeit der quergestreiften Muskeln, zum kleinen Teil der Atemmuskeln, zum größten Teil der eigentlichen, arbeitenden Körpermuskulatur. Ihren Ruhestoffwechsel kennen wir nicht und wir wissen infolgedessen auch nicht, wie viel von dem Gaswechsel in voller Ruhe noch auf die Muskulatur, auf Aufrechterhaltung des Tonus gewisser Muskeln, auf einen etwaigen Stoffverbrauch der Muskeln auch ohne Verkürzung und Spannung kommt. Aber die Steigerung des Umsatzes des menschlichen Körpers über den tiefsten Ruheumsatz hinaus rührt zum größten Teil von der Tätigkeit der quergestreiften Muskeln her.

Von der Tätigkeit der glatten Muskeln ist bisher nur die der Darmmuskulatur gemessen worden und es hat sich ergeben, daß sie minimal ist.[1]) Die ja sehr kräftige Muskulatur des Katzendarmes produziert pro 100 *g* und Stunde nur 25—36 *mg* CO_2, das wäre für den menschlichen Darm (drei Viertel des Gewichtes [2]) auf die Muskulatur gerechnet) 0·23 *g* CO_2 in der Stunde, also ein ganz verschwindender Wert; der für den Magen und die Speiseröhre wird nicht größer sein. Auch der Gaswechsel des Herzens ist zweifellos sehr klein, da Magnus [3]) das Herz noch eine halbe Stunde schlagen sah, wenn er Wasserstoff durch die Koronargefäße leitete; ohne Zufuhr von Nährmaterial schlägt das Herz viele Stunden lang. Sehr groß ist dagegen der Gaswechsel der Drüsen, den Barcroft und seine Mitarbeiter für Niere [4]), Pankreas [5]) und Speicheldrüse [6]) am isolierten Organ gemessen haben und den ich am unversehrten Organismus für die vorderen Verdauungsorgane, insbesondere den Magen, bestimmen konnte.[7]) 100 *g* Niere verbrauchen nach den Versuchen von Barcroft und Brodie während starker Diurese in der Minute 6—28 cm^3 Sauerstoff und produzieren 3—25 cm^3 Kohlensäure. Die beiden anderen Drüsen zeigen nach der allerdings nur sehr approximativen Rechnung von Barcroft und Starling einen Gaswechsel, der dem höchsten der Werte für die Niere entspricht. Das ergäbe nur für die beiden Drüsen eine Produktion von 3·2 *g* CO_2 pro Stunde, für die Niere eine Kohlensäureproduktion, die bis zu 9 *g* pro Stunde betragen kann.[8]) In der Ruhe beträgt der Gaswechsel dieser

---

[1]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **54**, 469 (1908). — [2]) E. Bischoff, Zeitschr. f. rationelle Medizin, 3. Reihe, 20. Bd., S. 79 (1863). — [3]) R. Magnus, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., **47**, 200 (1901). — [4]) J. Barcroft u. T. G. Brodie, Journ. of Physiology, **32**, 18 (1904); **33**, 52 (1905). — [5]) J. Barcroft u. E. H. Starling, Journ. of Physiology, **31**, 491 (1904). — [6]) J. Barcroft, Journ. of Physiology, **25**, 265 (1900); 27, 31 (1901). — [7]) O. Cohnheim, Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906). — [8]) Nach E. Bischoff (Zeitschr. f. rationelle Medizin, 3. R., Bd. 20, S. 79 [1863]) wiegt jede Submaxillardrüse 8·6 *g*, das Pankreas 89·7 *g*, die beiden Nieren 300 *g*.

Drüsen $^1/_3$—$^1/_4$ der Tätigkeitswerte. Ich habe einen kleinen Hund mit Ösophagusfistel drei Minuten lang scheingefüttert, wodurch hauptsächlich die Drüsen des Magens, daneben aber auch die Zellen des Pankreas und des Darmes in Tätigkeit gerieten, und habe dabei eine Mehrproduktion von Kohlensäure von 0·984 *g* beobachtet; der Gaswechsel bei wirklicher Fütterung mit hinreichenden Mengen Futter ist natürlich beträchtlich größer. Da die Kohlensäureproduktion des ruhenden Menschen in der Stunde nach Tigerstedt 22—38 *g* beträgt, so machen die angeführten Zahlen einen beträchtlichen Anteil aus. Freilich beziehen sie sich auf eine maximale Leistung der Drüsen, die in Wirklichkeit immer nur kurz sein wird. Andererseits fehlt aber vor allem noch jede Messung des Gaswechsels in der Leber, und daß der Stoffwechsel in dieser größten Drüse ein sehr lebhafter ist, das geht schon daraus hervor, daß das von der Leber strömende Blut und die Leber selbst am wärmsten im ganzen Körper sind.

Es hat sich denn auch in der Tat eine deutliche Vermehrung des Gaswechsels von Menschen während der Nahrungsaufnahme gezeigt. Pettenkofer und Voit[1]) sahen dieselbe Versuchsperson in den 12 Tagesstunden bei Muskelruhe Kohlensäure produzieren

bei Hunger	bei eiweißfreier Kost	bei mittlerer Kost	bei eiweißreicher Kost
427 *g*	508 *g*	533 *g*	580 *g*
379 *g*	522 *g*	539 *g*	596 *g*
		527 *g*	

und sie sahen den Unterschied zwischen Tag und Nacht, der sonst 138 *g* im Durchschnitt betrug, auf 30 *g* sinken, als sie die Kost auf beide Tageshälften verteilten. Sondén und Tigerstedt[2]) sahen im Durchschnitt die Kohlensäureproduktion durch Hungern gegenüber der Norm um 14% sinken, in einzelnen ihrer Versuche steigt die Kohlensäureproduktion von zwei Stunden dadurch, daß die Mahlzeit hereinfällt, um mehr als 20 *g*, wovon ein Teil freilich auf die gesteigerte Muskelarbeit kommt. Magnus-Levy[3]), der im Laboratorium und mit der Methodik von Zuntz arbeitete, sah bei Mensch und Hund den Sauerstoffverbrauch durch Fettaufnahme nur unbedeutend, durch das Verzehren von Brot, Zucker, Fleisch und Knochen dagegen sehr bedeutend, um 20—30%, steigen. Bei gewöhnlicher Kost betrug der Gaswechsel in der Minute bei tunlichst vollkommener Muskelruhe:

---

[1]) M. v. Pettenkofer u. C. Voit, Zeitschr. f. Biol., **2**, 546 (1866). Weitere Zahlen, die an einem Diabetiker gewonnen sind, stehen ibid. **3**, 398 (1867). — [2]) K. Sondén und R. Tigerstedt, Skandinav. Arch. f. Physiol., **6**, 139 (1895). — [3]) A. Magnus-Levy, Pflügers Arch., **55**, 1 (1894). Daselbst die frühere Literatur.

	nüchtern	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	6 St.
		nach dem Frühstück				nach dem Mittagessen					
cm^3 O_2	208	272	258	240	222	310	301	302	258	240	221
	208	250	284	253	227	283	269	249	245	245	—
	237	306	288	261	240	319	306	278	275	280	264
Prozentische Zunahme . .	—	27%	27%	16%	6%	40%	35%	27%	19%	17%	9%
cm^3 CO_2	154	223	207	197	179	250	230	246	208	212	192
	167	212	240	211	194	235	225	209	196	190	—
	175	251	229	221	192	238	237	219	227	214	196
Prozentische Zunahme . .	—	39%	36%	27%	14%	46%	40%	37%	27%	25%	18%

	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	5 St.	8 St.	9 St.
	nach dem Abendessen						
cm^3 O_2	266	244	218	—	206	195	—
	276	272	245	—	203	—	199
	326	284	—	250	—	225	—
Prozentische Zunahme .	33%	23%	12%	6%	−1%	−5%	−4%
cm^3 CO_2	199	178	168	—	163	166	—
	204	217	192	—	154	—	163
	242	222	—	201	—	181	—
Prozentische Zunahme .	30%	24%	12%	15%	−1%	+6%	−2%

Noch weit größere Steigerungen des Umsatzes, der Kohlensäure- und der Kalorienproduktion, beobachtete Rubner[1]), als er einen kleinen Hund sehr reichlich mit Fleisch fütterte. Der Hund produzierte im Durchschnitt im Tage:

bei Hunger	274 Kal.	
„ Fütterung mit 185 *g* Fleisch . .	319 „	(+ 16%)
„ „ „ 274 *g* „ . .	379 „	(+ 38%)
„ „ „ 530 *g* „ . .	467 „	(+ 78%)

In einzelnen Versuchen wurden noch höhere Steigerungen durch Eiweißfütterung, bis auf das Doppelte, beobachtet.

---

[1]) M. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig und Wien 1902, S. 318 ff.

Bei dieser gewaltigen Mehrzersetzung, die im Organismus von der Nahrungsaufnahme hervorgerufen wird, ist es allerdings fraglich, ob sie ausschließlich auf der Arbeit beruht, die Verdauungsdrüsen, Lunge und Niere leisten müssen, um die Nahrung zu bewältigen. Für Fette und Kohlehydrate beruht die Steigerung wohl nur auf der Verdauungsarbeit; daß sie bei den Fetten, wie Pettenkofer und Voit, Magnus-Levy und Rubner gezeigt haben, besonders klein ist, kann zum Teil daran liegen, daß die Fette die Magensaftsekretion hemmen, und daß die Galle auf Fettnahrung wohl in größerer Menge in den Darm entleert, nicht aber in größerer Menge produziert wird. Zum anderen Teile aber liegt die geringe Steigerung des Umsatzes durch Fettnahrung einfach daran, daß sich ihre Verdauung, wie Sie gehört haben (Vorlesung 11), so sehr lange hinzieht. Die Steigerung verteilt sich auf Stunden und wird leicht durch sonstige Schwankungen verdeckt. Aber bei der Zufuhr von Eiweiß, von Fleisch sowohl wie von anderen Eiweißkörpern[1]) erschien Rubner die Mehrzersetzung zu groß, als daß sie durch die Arbeit der Verdauungsorgane und der Nieren erklärt werden könnte. Er nahm vielmehr an, daß das Eiweiß der Nahrung dadurch, daß es in der Säftemasse kreist, den Stoffwechsel der Zellen durch eine besondere „spezifisch-dynamische“ Wirkung steigert. Allerdings waren zu der Zeit, als Rubner diese Lehre aufstellte, die gewaltigen Steigerungen des Gaswechsels bei der Drüsenarbeit noch nicht bekannt, die Barcroft beobachtet hat. Insbesondere darf man die große und schnelle Vermehrung der Diurese, d. h. der Nierenarbeit, nicht vergessen, die Eiweißzufuhr hervorruft. Aber die Mehrzersetzungen, die Rubner bei Fleischfütterung, zumal bei abundanter, den Bedarf übersteigender Eiweißaufnahme, sah, sind doch so gewaltig, daß die Zurückführung auf Drüsenarbeit schwere Bedenken hat und man mindestens die Assimilationsprozesse in allen Organen heranziehen muß. So muß man die Frage nach der Ursache der Stoffwechselsteigerung durch Eiweiß offen lassen. Bedauerlich genug; denn es ist ja eine Frage von größtem allgemein-biologischem Interesse, ob die Zellen des Körpers nur dann arbeiten, wenn ein Bedürfnis nach ihrer Tätigkeit vorliegt, oder ob ihr Umsatz auch durch reichlichere Zufuhr von verbrennbarem Material gesteigert werden kann. Ich komme auf die „spezifisch-dynamische“ Wirkung des Eiweißes in der folgenden Vorlesung zurück.

Die Ausgaben für die Verdauung, für die Verarbeitung und Wiederausscheidung der aufgenommenen Nahrung sind also der zweite der großen Summanden, die den Stoffwechsel über seinen niedrigsten Stand bei Ruhe und Nüchternheit steigern. Ein dritter Posten kann unter Umständen die

---

[1]) W. Falta, F. Grote u. R. Stähelin, Hofmeisters Beitr., 9, 333 (1907).

Wachstumsarbeit sein. Ich meine nicht den Stoff, der von dem Organismus zu einem Teil von sich gestaltet wird, der als neues Gewebe oder als Reservematerial zum Ansatz kommt; denn diese Substanzmenge wird ja eben nicht verbrannt, sondern dem Kraftwechsel entzogen. Sondern ich meine die Menge Energie, die der Körper aufwenden muß, um damit einen Ansatz, ein Wachstum zu erzielen. Die Aufwendungen für Wachstumsarbeit werden natürlich während der Fötalzeit und in der Säuglingszeit am größten sein, aber wir müssen bedenken, daß der Körper später zwar langsamer wächst, aber sein ganzes Leben hindurch wächst. Die Bildung des Sperma, des Menstrualblutes, des Eies, der Hautepithelien sind Wachstum und ebenso natürlich auch die Neubildung von Muskeln, die bei jedem Lernen eines neuen Sports oder bei jeder stärkeren Muskelbewegung erfolgt. Auch reichlichere Ablagerung von Reservefett wird man als Wachstum auffassen müssen, das Energie erfordert.

Die Energie nun, die den Körper das Wachsen kostet, scheint äußerst schwer zu messen, Rubner[1]) hat aber gezeigt, daß man wenigstens angenäherte Werte erhalten kann. Er fand nämlich, daß alle von ihm untersuchten Säugetiere (Pferd, Rind, Schaf, Schwein, Hund, Katze, Kaninchen) zur Bildung von 1 *kg* Tierkörper während der Säuglingszeit einer Nahrungszufuhr von etwa 4800 Kal. an Nahrungsmaterial bedürfen. Diese Menge beträgt etwa das Doppelte der zur bloßen Erhaltung des Lebens nötigen Nahrung. Von den 4800 Kal. wird etwa der dritte Teil angesetzt, von der Energiemenge, die über die Erhaltungsdiät heraus verarbeitet wird, also zwei Drittel. Das würde also heißen, daß der Körper, um Körpersubstanz von 100 Kal. Energiewert anzusetzen, außer dieser Menge noch 50 Kal. für Wachstumsarbeit aufwenden muß. Es ist von größtem Interesse, daß das Verhältnis von größtmöglichem Wachstum zur Nahrungszufuhr bei allen untersuchten Säugetieren und bei Bakterien ziemlich genau gleich ist, etwa 1 : 3. Nur der Mensch nimmt in bezug auf die Wachstumsintensität eine merkwürdige Ausnahmestellung ein. Er wächst viel langsamer und braucht während des Wachsens und damit zum Wachsen eine viel größere Menge von Energie und von Nahrung. Den hohen Kraftwechsel der Kinder werden wir bald kennen lernen.

Der letzte von den großen Summanden, aus denen sich die Energieentwicklung des Körpers zusammensetzt, sind die Ausgaben für die Wärmeregulation, und wir wissen seit Rubner[2]), daß der Stoffumsatz beim Warmblüter durch die Wärmeregulation in entscheidender Weise beeinflußt wird.

---

[1]) M. Rubner, Preuß. Akad. d. Wiss., Math.-Phys. Kl., 16. Januar 1908. — [2]) M. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig und Wien 1902; M. Rubner, v. Leydens Handb. der Ernährungstherapie, Bd. I, S. 20 (1898).

Das ganze Verhältnis der Verbrennungen im Körper ist ein anderes, die Arbeit der einzelnen Organe summiert sich nach anderen Prinzipien, je nachdem das Tier sich in kalter oder in warmer Umgebung befindet. Der Organismus des Warmblüters kann ja nur innerhalb sehr enger Temperaturgrenzen normal existieren, der Mensch zwischen 36·2 und 37·4° C, die anderen Säugetiere innerhalb etwas größerer Zwischenräume. Da die Lufttemperatur aber wechselt, so muß er entweder Wärme erzeugen, um die Verluste an die Außenwelt durch Strahlung und Leitung zu decken, oder es muß sich im Gegenteil entwärmen, wenn die Außentemperatur sehr hoch wird, oder wenn im Körper durch Arbeit der Muskeln oder anderer Organe überschüssige Wärme entsteht. Die Erzeugung der Wärme bei niedriger Außentemperatur erfolgt bei allen untersuchten Tieren durch Steigerung der Verbrennungen im Körper — chemische Wärmeregulation hat das Rubner genannt. Der Ort dieser vermehrten Oxydation ist nicht bekannt, die Temperatursteigerung, die bei Kaninchen durch den sog. Wärmestich hervorgerufen wird, erfolgt nach Hirsch und Rolly[1]) in der Leber. Manche der untersuchten Tiere scheinen sich hauptsächlich durch Kontraktionen der Hautmuskulatur zu erwärmen. Die Erwärmung scheint mit Vorliebe durch Verbrennung von Glykogen zu erfolgen[2]), doch wird vermutlich auch Fett die Wärmequelle sein können. Für die Steigerung der Zersetzungen bei sinkender Außentemperatur gebe ich einige Zahlen von Rubner[3]), die an Hunden und Meerschweinchen gewonnen sind. Ein großer Hund produzierte im Hungerzustande

bei 13·4° C	. . .	999 Kal.	(40 pro Kilogramm)
„ 19·5° „	. . .	858 „	(35 „ „)
„ 27·4° „	. . .	740 „	(31 „ „)

Ein kleiner Hund im Hungerzustande

bei 5° C	. . .	476 Kal.	(121 pro Kilogramm)
„ 15° „	. . .	384 „	(101 „ „)
„ 22° „	. . .	269 „	(71 „ „)
„ 31° „	. . .	241 „	(62 „ „)

Es produzierten 3 Meerschweinchen in verschiedenen Versuchen im Hungerzustande

---

[1]) C. Hirsch u. Rolly, Deutsches Arch. f. klin. Med., 75 (1902). — [2]) Vgl. Vorlesung 10 am Schlusse. — [3]) M. Rubner, Energieverbrauch bei der Ernährung, S. 115 bis 138.

	pro 1 *kg* u. Stunde	pro 3 Stunden	pro 1 *kg* u. Stunde (junges Tier)
bei 0° C	2·9 *g* CO_2	4·2 *g* CO_2	4·5 *g* CO_2
„ 10° „	2·2 *g* „	3·8 *g* „	3·4 *g* „
„ 15° „	— *g* „	3·1 *g* „	— *g* „
„ 20° „	1·8 *g* „	2·8 *g* „	2·3 *g* „
„ 25° „	1·5 *g* „	2·6 *g* „	— *g* „
„ 30° „	1·3 *g* „	2·0 *g* „	1·8 *g* „

Auch für den Menschen hat Rubner eine große Anzahl von Beobachtungen angestellt [1]), von denen ich nur die folgende wiedergebe. Eine und dieselbe Versuchsperson produzierte

bei 10° C in Winterkleidern . . .	43 *g* CO_2 in der Stunde
„ 14° „ „ gewöhnlicher Kleidung	42 *g* „ „ „ „
„ 15° „ „ „ „	38 *g* „ „ „ „
„ 30° „ nackt	37 *g* „ „ „ „
„ 18° „ in gewöhnlicher Kleidung	27 *g* „ „ „ „

Ist der Körper gezwungen, sich zu entwärmen, so verdampft er Wasser und entfernt dadurch die überschüssige Wärme — Verdunstungskälte, physikalische Wärmeregulation nach Rubner. Beim Hunde geschieht das durch außerordentliche rasche, „hachelnde“ Atmung von der Lunge und der Zunge, beim Menschen durch den Schweiß. Auch die physikalische Wärmeregulation erfordert Energie, zur Arbeit der Atemmuskeln beim Hund, zur Arbeit der Schweißdrüsen beim Menschen. Während der physikalischen Wärmeregulation geht daher nicht nur die Wasserabgabe des Körpers in die Höhe, sondern parallel mit ihr auch die Kohlensäureproduktion. Ein Hund von 4 *kg* produzierte im Hungerzustunde in 24 Stunden [2])

bei 7·6° C	86 Kal. pro Kilogramm
„ 15° „	63 „ „ „
„ 20° „	56 „ „ „
„ 25° „	54 „ „ „
„ 30° „	56 „ „ „
„ 35° „	69 „ „ „

Ein Mensch produzierte [3]) pro Stunde

bei 18° C	27 *g* CO_2 und	28 *g* H_2O
„ 22° „	28 *g* „ „	24 *g* „
„ 25° „	33 *g* „ „	85 *g* „
„ 31° „	37 *g* „ „	118 *g* „
„ 37° „	52 *g* „ „	297 *g* „

[1]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **38**, 119 (1900); Energieverbrauch bei der Ernährung, S. 198 ff. — [2]) M. Rubner, Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, 1902 S. 106. — [3]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **38**, 119 (1900).

Eine andere, fette Versuchsperson produzierte [1]) unbekleidet pro Stunde

bei 35° C . . . . . . 28 *g* CO_2 und 165 *g* H_2O

" 38° " . . . . . . 33 *g* " " 250 *g* "

Natürlich wirkt nicht nur die absolute Temperatur, sondern es kommt nebenher stark auf die relative Feuchtigkeit an, und es kommt darauf an, ob die Luft ruhend oder bewegt ist [2]), da die Leichtigkeit der Wasserverdampfung ja durch beide verändert wird. Ferner kommt es darauf an, ob der Mensch sich in wirklich voller Ruhe befindet, oder ob seine innere Wärmeproduktion durch kleinere oder größere Muskelbewegungen ohnehin gesteigert ist. Vor allem aber kommt unendlich viel auf die Kleidung an. Rubner hat bei Hunden beobachtet, daß das Scheren eines langhaarigen Hundes die Grenze zwischen chemischer und physikalischer Wärmeregulation um 10° nach oben verschiebt [3]), und er hat dann beim Menschen eine große Menge von Beobachtungen über den thermischen Einfluß der Kleidung gemacht. [4]) Selbst bei winterlichen Temperaturen hebt leichte Sommerkleidung die steigernde Wirkung der Kälte auf den Gaswechsel zum größten Teile auf, und als schließliches Ergebnis konnte Rubner feststellen, daß niedrige Temperatur zwar theoretisch denselben Einfluß auf den Menschen hat und im Experiment haben kann wie auf alle Warmblüter, daß sich der Mensch aber praktisch von dieser Wirkung frei gemacht hat. Dazu kommt die bei den Tieren nur angedeutete, beim Menschen äußerst entwickelte Wärmeregulation durch die verschiedene Weite der Hautgefäße. Ist die Außentemperatur hoch, oder wird im Körper viel Wärme produziert, so sind die Hautgefäße weit, das warme Blut kreist dicht unter der dünnen Epidermis und die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung ist leicht. Berührt aber die kalte Luft die Haut, so verengern sich reflektorisch die zur Haut führenden kleinen Arterien, es fließt sehr wenig Blut durch die Haut und über der nächsten bluthaltigen Schicht, den Muskeln, liegt das kaum von Blut versorgte und sehr schlecht wärmeleitende Fett des Unterhautzellgewebes; die Wärmeabgabe ist sehr verringert. Die Weite der Hautgefäße und die physikalische Wärmeregulation werden nach den Beobachtungen von Kahn [5]) vom Gehirn aus reguliert und der Reiz ist die Temperatursteigerung in dem zum Gehirn fließenden Blut. Doch gibt es

---

[1]) M. Rubner u. A. Schattenfroh, Arch. f. Hygiene, **38**, 93 (1900). — [2]) M. Rubner u. H. Wolpert, Arch. f. Hygiene; **33**, 206 (1898). Auch die Gesetze des Energieverbrauchs. 1902. — [3]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **20**, 365 (1894). — [4]) M. Rubner, Arch. f. Hygiene, **31**, 142 (1897); **32**, 1 (1897); **38**, 119 (1900). — Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung, Kapitel 14 (1902). Dort steht die Zusammenfassung der meisten früheren Arbeiten Rubners und seiner Schüler: Cramer (Arch. f. Hygiene, **20**), Wolpert (ibid., 33 ff.), Schattenfroh, Laschtschenko usw. — [5]) R. H. Kahn, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1904, Suppl. S. 81.

beim Menschen auch eine lokale Gefäßerweiterung und ein lokales Schwitzen und die Wärmeregulation durch die wechselnde Weite der Hautgefäße und die gesamte Wärmeregulation durch die Haut ist beim Menschen so viel ausgiebiger als bei den kleinen Versuchstieren, daß man die Erfahrungen von diesen schwerlich ohne weiteres auf den Menschen übertragen kann. Beim Menschen ist, das hat Rubner bei zahlreichen Versuchen bestätigt gefunden, die Wärmeregulation durch die Hautgefäße, verbunden mit dem künstlichen Wärmeschutz durch Kleidung und Wohnung so vollständig, daß im normalen Laufe der Dinge der Mensch kaum je in die Lage kommt, der chemischen Wärmeregulation zu bedürfen. Die wechselnden Einflüsse des Klimas auf den Stoffwechsel, die unsere Versuchstiere so deutlich zeigen, sind beim Menschen beseitigt, der Mensch verhält sich in bezug auf die Wärmeregulation und den Stoffwechsel so, als ob er dauernd in einer Luft von 33° C lebte, d. h. er verhält sich immer so wie die Versuchstiere im Gebiete der physikalischen Wärmeregulation.[1, 2])

Das aber ist, wie ich Ihnen schon sagte, für den ganzen Stoffwechsel von ausschlaggebender Bedeutung. Denn nur im Zustande der physikalischen Wärmeregulation summieren sich die einzelnen Ausgaben des Körpers für den Ruhestoffwechsel, für die Muskelarbeit, für die Verdauungsarbeit, für die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes, für die Wärmeregulation in der bisher geschilderten Weise; nur im Gebiete der physikalischen Wärmeregulation kann man die Steigerung des Umsatzes durch Muskel- und Drüsenarbeit wirklich beobachten. Erzeugt dagegen der Organismus durch Muskel- und Drüsenarbeit nicht so viel Wärme, wie er zur Aufrechterhaltung seiner Warmblütertemperatur braucht, so muß die fehlende Wärme hinzugefügt werden und das ist eben die chemische Wärmeregulation. In ihrem Bereiche läßt die Summe der anderen Ausgaben ein Defizit bestehen, das unter allen Umständen gedeckt wird, und die Folge davon ist, daß eine Zunahme des Stoffwechsels irgend welcher Organe sich gar nicht bemerkbar macht. Der minimale Ruhestoffwechsel eines nicht gefütterten kleinen Hundes[3]) beträgt z. B. bei 30° 62 Kalorien pro 1 *kg* und 24 Stunden; bei 5° steigt er durch die chemische Wärmeregulation auf 121 Kalorien. Die Fütterung mit 275 *g* Fleisch bewirkt eine Vermehrung um 20 Kalorien, was aber immer noch nicht reicht, um die erforderliche Wärmemenge zu liefern. Es muß vielmehr noch die Ausgabe für die Wärmeregulation hinzukommen und der Umsatz des gefütterten Tieres beträgt bei 5° ebenfalls 121 Kalorien, also dieselbe Menge wie im Hungerzustande.

[1]) M. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung, 1902. — [2]) Derselbe, Arch. f. Hygiene, 38, 119 (1900). — [3]) M. Rubner, Energieverbrauch usw. S. 115.

Sie sehen also den gewaltigen Unterschied gegenüber den Erscheinungen im Gebiete der physikalischen Wärmeregulation; bei dieser kommt jede Mehrarbeit eines Organes oder Gewebes in einer Vermehrung des Gaswechsels des Tieres zum Ausdruck, im Gebiete der chemischen Wärmeregulation wird sie völlig abgeglichen, weder Verdauungsarbeit noch spezifisch-dynamische Wirkung, noch leichte Muskelarbeit steigert den Gaswechsel. Die Arbeit eines Organes kann man vermittelst des Gesamtumsatzes des Tieres nur im Gebiete der physikalischen Wärmeregulation messen, die im Anfange dieser Vorlesung angeführten Versuche sind daher auch alle bei Tieren in sehr warmer Umgebung oder an Menschen angestellt. Sie sehen, wie bedeutungsvoll es für das ganze physiologische Verhalten des Menschen ist, daß er die chemische Wärmeregulation im wesentlichen ausschaltet.

Ganz ausgeschaltet ist die chemische Wärmeregulation natürlich nicht. Bei Hochtouren und beim Skilaufen wird man selbst bei eisigem Winde meist soviel Muskelarbeit leisten, daß der Körper nicht nur genug Wärme hat, sondern häufig sich noch durch Schwitzen entwärmen muß. Aber gelegentlich wird es dabei doch zu vermehrter Verbrennung kommen und im kalten Bade reguliert jeder „chemisch". Rubner[1]) fand, daß ein Bad von 16° C den Gaswechsel um 47% steigert; das wäre eine Mehrverbrennung von 2·7 *g* Glykogen oder 1·3 *g* Fett in 15 Minuten. Duschen und Kohlensäurebäder steigern erheblich mehr, da der Hautreiz die Verengerung der Hautgefäße hintanhält. Chemische Regulation zeigen zweifellos auch Menschen, die der Kälte ausgesetzt sind, ohne stärkere Muskelarbeit zu leisten, Soldaten auf Wache, Kutscher, Dienstmänner, Straßenverkäufer, Matrosen und andere. Sie sind es, die sich gelegentlich ein künstliches Wärmegefühl durch Alkohol verschaffen. Er erweitert die Hautgefäße, so daß sie reichlich vom Blute durchströmt werden und den wärmeempfindenden Endorganen in der Haut Wärme zugeführt wird, während in Wahrheit der Körper auskühlt. Von dieser Sinnestäuschung rührt ja bekanntlich die Irrlehre her, der Alkohol spende Kraft.

Abgesehen von diesen wenigen Ausnahmen zeigt der Mensch nur physikalische Wärmeregulation, diese aber beherrscht vielfach sein Leben.[2]) Wenn wir uns in der sommerlichen Schwüle unbehaglich fühlen und unlustig zu jeder körperlichen Arbeit sind, so liegt das an der Erschwerung der Wärmeabgabe und der Wasserverdampfung in der mit Wasserdampf gesättigten Luft, zumal wenn unsere Kleidung undurchlässig für verdunsten-

---

[1]) M. Rubner (mit K. Miyairi u. H. Wolpert), Arch. f. Hygiene, **46**, 390 (1903). — [2]) M. Rubner, Energieverbrauch sowie A. Schattenfroh, Arch. f. Hygiene, **38**, 93 (1900).

des Wasser ist. Die erfrischende Wirkung des Höhenklimas andrerseits beruht zum Teil auf der leichteren Wasserverdunstung bei niedrigerem Barometerdruck. Von der physikalischen Wärmeregulation hängt die Erschwerung der körperlichen Arbeit für den Fettleibigen ab. Einmal erschwert die unter und in der Haut abgelagerte Fettmenge die Abgabe der Wärme durch Strahlung und Leitung, und der Fette muß schwitzen bei einer Temperatur, bei der der Magere noch mit der Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung auskommt. Zweitens muß der Fettleibige bei jeder Körperbewegung ein größeres Gewicht bewegen und drittens kreist nicht nur bei dem eigentlich Fettleibigen, sondern auch bei jedem Gutgenährten mehr Verbrennbares in seinem Körper, so daß durch dessen spezifisch-dynamische Wirkung der Gesamtumsatz vergrößert und die Wärmeabgabe ebenfalls schwieriger wird als bei einer schlecht genährten Versuchsperson. Die Grenze zwischen chemischer und physikalischer Wärmeregulation sah Rubner[1]) sich bei einem und demselben Hunde bei bestehendem Hunger um 9° nach unten verschieben, wenn er den Hund vorher reichlich gefüttert hatte. Auf den Menschen übertragen würde das heißen, daß bei gleicher Kleidung ein schlecht genährter Mensch sich bei einer Lufttemperatur bis zu 29° noch behaglich fühlt, während der gut genährte schon bei 20° anfangen muß, physikalisch zu regulieren.

Von ganz ähnlichen Dingen hängt es ab, daß unser Nahrungsbedarf, wie es die tägliche Erfahrung lehrt und wie es Ranke[2]) durch besondere Untersuchungen bestätigt hat, im Sommer kleiner ist als im Winter. Wir brauchen im Winter nicht etwa mehr zu essen, um der Kälte besser trotzen zu können, denn wir haben eben im allgemeinen keine chemische Regulation. Handelte es sich um diese, so müßte das Körpergewicht immer das gleiche bleiben, während es bei den meisten Menschen im Sommer sinkt. Der Zusammenhang ist vielmehr so, daß wir im Sommer, um nicht in Schweiß zu geraten, instinktiv alles vermeiden, was unseren Umsatz steigert, also auch das Essen. Im Winter leben wir in kälterer oder wenigstens trockenerer Luft, so daß uns eine kleine Vermehrung des Umsatzes nicht stört. Daß die Gesellschaftssaison mit ihren Diners im Winter oder im Frühjahr liegt und nicht im Hochsommer, ist gewiß kein Zufall, sondern in diesen Dingen begründet.

Daß der Mensch keine chemische Wärmeregulation zeigt, hat es ermöglicht, daß sich sein Ruhegaswechsel und dessen Steigerung durch Nahrungsaufnahme und durch Muskelarbeit überhaupt in dieser Weise messen ließ, wie ich es geschildert habe. Es ist aber weiterhin deshalb von allergrößter Bedeutung, weil infolgedessen alle Menschen bei beliebigem

---

[1]) Energieverbrauch, S. 138. — [2]) K. E. Ranke, Zeitschr. f. Biologie, **40**, 288 (1900).

Klima den gleichen Stoffwechsel haben. Nur dadurch ist es möglich, richtige Kostmaße für Menschen aufzustellen, ohne daß jeder besonders strenge Winter oder jeder abnorm heiße Sommer den Nahrungsbedarf verschiebt. Wir besitzen aus früheren Zeiten Angaben von flüchtigen Reisenden und physiologisch ununterrichteten Leuten über die kleinen Mengen Nahrung, mit denen Südländer und Tropenbewohner auskommen sollten. Alle diese Angaben haben sich als irrig erwiesen. Die Beobachter hatten gesehen, daß Italiener, Chinesen oder Neger statt des Fleisches wesentlich nur Mais oder Reis konsumierten, aber sie hatten nicht bedacht, daß diese Nahrungsmittel wohl relativ eiweißarm sind, aber von hohem Nährwerte. (Über die hier in Betracht kommenden Zusammenhänge vgl. Vorlesung 22.)

Vielmehr ergibt sich aus allem, was Sie bisher gehört haben, daß der Nahrungsbedarf verschiedener Menschen ausschließlich von ihrer größeren oder geringeren Muskeltätigkeit abhängt. Daß die wechselnde Außentemperatur ohne Einfluß ist, haben Sie eben gehört, daß wir einen Einfluß der Gehirnarbeit auf den Stoffumsatz nicht kennen, sagte ich Ihnen zu Beginn dieser Vorlesung. Natürlich wäre es denkbar, daß jemand durch übermäßiges Essen seinen Stoffumsatz erhöhte; aber in praxi wird auch das nicht beobachtet, sondern es wird bei Muskelruhe soviel gegessen, wie zur Aufrechterhaltung des minimalen Ruhebedarfs nötig ist, und dieser dadurch um ein Gewisses gesteigert, bei Muskelarbeit wird um so viel mehr gegessen, als diese erfordert, und das Mehr an Essen erfordert eine noch stärkere Steigerung des Stoffwechsels, so daß die Unterschiede zwischen Muskelruhe und Muskelarbeit noch größer werden. Theoretisch könnte man endlich denken, daß außer der Muskelarbeit auch die Qualität des Genossenen von Bedeutung ist; haben Sie doch gehört, daß das Eiweiß durch spezifisch-dynamische Wirkung den Umsatz stärker steigert als die anderen Nahrungsstoffe. Sie werden aber in der nächsten Vorlesung hören, daß die Menge des im Tage verzehrten Eiweißes bei den verschiedenen Menschen nur sehr wenig wechselt.

Die verschiedene Tätigkeit der Muskeln ist also wirklich das einzige, wodurch sich der Nahrungsbedarf erwachsener, gleich großer Menschen unterscheidet. Schon im Anfange dieser Vorlesung habe ich Ihnen eine Anzahl Zahlen vorgelegt, die Ihnen die Vermehrung des Gaswechsels beim Gehen, Steigen, Radfahren, beim Erklettern von Leitern, beim Raddrehen und bei einzelnen Formen gewerblicher Arbeit in Litern Sauerstoff oder Grammen Kohlensäure angeben. Daraus können Sie sich den Nahrungsbedarf berechnen, indem Sie sich folgender Zahlen bedienen[1]:

---

[1]) N. Zuntz und Schumburg, Physiologie der Marsches. Berlin 1901, S. 173.

1 *l* Sauerstoff liefert bei Verbrennung von Fett . . . . 4·7 Kal.
1 *l* „ „ „ „ „ Glykogen oder Stärke 5·0 „
1 *l* „ „ „ „ „ Eiweiß . . . . . . 4·5 „

Und ferner der Rubnerschen Standardzahlen (Vorlesung 20):

1 *g* Eiweiß liefert . . . . 4·1 Kal.
1 *g* Stärke, Glykogen oder Zucker liefern 4·1 „
1 *g* Fett liefert . . . . 9·3 „

Ich will für die auf S. 402 genannten gewerblichen Arbeiter und Arbeiterinnen, die Wolpert untersucht hat, den Tagesbedarf berechnen und die bekannte Idealforderung der Arbeiter zugrunde legen: 8 Stunden Arbeit, 8 Stunden Ruhe, 8 Stunden Schlaf. Bei längerer Arbeitszeit wird der Schlaf länger dauern und die Muskelruhe tiefer, vielleicht auch die Arbeit weniger intensiv sein. Für Ruhe und Arbeit stehen Wolperts Stundenwerte zur Verfügung, für den Schlaf die Angabe von Sondén und Tigerstedt, daß dabei 22 *g* Kohlensäure in der Stunde produziert werden. Da die Hauptmahlzeiten außerhalb des Versuches aufgenommen wurden, füge ich 20 *g* CO_2 für die niederen, 30 *g* für die höheren Umsätze hinzu, was nach Rubner und Tigerstedt berechtigt erscheint. Zur Umrechnung benutze ich einen mittleren respiratorischen Quotienten und mittleren kalorischen Wert des Sauerstoffs, was beides den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen dürfte. Demnach ergibt sich der Tagesumsatz dieser Arbeiter wie folgt:

	Kilogramm	Gramm CO_2	Kal.	Auf 70 *kg* berechnet: Gramm CO_2	Kal.
Handnäherin . . .	44	530	1484	724	2027
Schreiber	64	764	2119	788	2206
Schneider	49	623	1744	780	2184
Lithograph	64	764	2119	788	2206
Maschinennäherin . .	44	574	1607	780	2184
Zeichner	64	820	2296	862	2414
Damenschuhmacher .	62	820	2296	878	2458
Mechaniker, 15 Jahre .	43	814	2279	1046	2929
Herrenschuhmacher .	47	878	2458	1094	3063

Selbstverständlich sind die Zahlen nur angenäherte, da der Ernährungszustand nicht genau bekannt ist, der ja bei den verschiedenen Men-

schen und von Tag zu Tag schwankt. Im wesentlichen dürften die Zahlen aber der Wirklichkeit entsprechen. An einem Uhrmacher fanden Pettenkofer und Voit[1]) in ganztägigen Versuchen, bei denen der Betreffende in seinem Handwerk arbeitete, im Durchschnitt 911 *g* $CO_2 = 2551$ Kal., ein sich gut einreihender Wert. Atwater[2]) und Benedikt beobachteten im Durchschnitt aller ihrer Ruheversuche, bei denen die Versuchspersonen schrieben, lasen oder Ablesungen an Apparaten vornahmen, 2270 Kalorien Tagesproduktion, wobei das geringere Gewicht der Amerikaner zu berücksichtigen ist.

Mit diesen Zahlen, denen Untersuchungen mit dem Respirationsapparat zugrunde liegen, lassen sich nun andere vergleichen, die auf ganz anderem Wege gewonnen sind, nämlich so, daß man die tatsächliche Nahrung verschiedener Versuchspersonen analysierte und mit Hilfe der Rubnerschen Standardzahlen den kalorischen Wert berechnete. Auf diese empirische Weise stellte seinerzeit Voit sein berühmtes Kostmaß auf für die Ernährung von Arbeitern, Soldaten, Gefangenen usw. Dieses Kostmaß ist seitdem Jahrzehnte hindurch an Millionen von Menschen angewendet und als stichhaltig erprobt worden. Voit rechnete für Personen von 65 bis 70 *kg*

ohne besondere Muskelarbeit . . . . 2500 Kal.
bei mittlerer Arbeit (Soldat in der Garnison) . . 3050 „
bei schwerer Arbeit (Soldat auf dem Marsch) . . 3600 „

Der Wert von 3000—3100 Kalorien für einen „mittleren Arbeiter“ ist auch von einer Reihe anderer Untersucher mit großer Übereinstimmung gefunden werden.[3, 4]) Rechnet man[4]) einen Verlust von 8·11% der Energiemenge im Kot oder benutzt man die direkt bestimmten Ausnutzungswerte von Rubner und Atwater, so erhält man den wirklichen Umsatz in Reinkalorien. In diesen lautet das Voitsche Kostmaß

ohne besondere Muskelarbeit . . . . 2300 Kal.
mittlere Arbeit . . . . 2800 „
schwere Arbeit . . . . 3300 „

Andere, kaum abweichende Kostmaße rühren von Tigerstedt[5]) und von Atwater[6]) her. Tigerstedt rechnet:

---

[1]) M. v. Pettenkofer u. C. Voit, Zeitschr. f. Biol., **2**, 546 (1866). — [2]) W. O. Atwater, Ergebnisse der Physiol., 3, Biochemie, 1904, S. 555. — [3]) C. v. Voit, Hermanns Handbuch, VI, T. 1, S. 518 ff. (1881). — [4]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **21**, 378 ff. (1885). — [5]) K. Sondén u. R. Tigerstedt, Skandinav. Arch. f. Physiologie, **5**, 221 (1895). — [6]) W. O. Atwater, U. S. Department of Agriculture, Annual Report of the Office of Exper. Stations, 1901, S. 464.

Leichte Arbeit . . .	2825 Kal. brutto	2538 Kal. rein
Mittlere Arbeit . . .	3257 „ „	2932 „ „
Strenge Arbeit . . .	4020 „ „	3618 „ „
Schwerste Arbeit . . .	4685 „ „	4218 „ „

Atwater rechnet:

Mann ohne oder Frau mit leichter Muskelarbeit	2450 Kal. rein
Mann sitzende Arbeit oder Frau mittlere Arbeit	2700 „ „
Mann mittlere Arbeit	3050 „ „
Mann kräftige Arbeit	3400 „ „
Mann schwere Arbeit	4150 „ „
Mann schwerste Arbeit	5500 „ „

Rubner[1]) berechnet aus dem besten vorliegenden Material 4 Kategorien von Berufsarten, und diese Rechnung hat sich seitdem, besonders durch die sehr ausgedehnten Beobachtungen Atwaters und seiner Mitarbeiter (vgl. Vorlesung 22), sehr vielfach bestätigt.

Zur 1. Kategorie gehören Berufsarten, bei denen Muskelarbeit wesentlich nur zur Lokomotion aufgewendet wird oder bei denen im Sitzen gearbeitet wird. Das sind die meisten Berufe mit überwiegend geistiger Arbeit, Beamte, Kaufleute, Ärzte, in Laboratorien arbeitende Leute, Schreiber, aber auch von den oben nach Wolpert angeführten Berufen die des Schneiders, des Lithographen, der Näherin, ferner gehören hierher Zigarrenarbeiter, die meisten Textilarbeiter, sodann alle Aufseher und auch diejenigen Arbeiter, die im wesentlichen Maschinen zu beaufsichtigen und zu regulieren haben. Ihre Nahrung hat einen Verbrennungswert von 2630 Kalorien, nach Abzug der Verbrennungswärme des Kotes ergibt sich eine wirkliche Produktion des Körpers von durchschnittlich 2445 Kalorien (Reinkalorien). Der Wert bezieht sich auf ein Durchschnittskörpergewicht von 65—70 *kg*, kleinere und leichtere Leute haben einen etwas geringeren Umsatz, für die im allgemeinen leichteren Amerikaner fanden Atwater und Benedikt bei direkter Kalorimetrie eine durchschnittliche Nettoproduktion von 2270 Kalorien. Für Leute dieser Kategorie hat Rubner[2]) später direkte Bestimmungen des Verbrennungswertes der Nahrung ausgeführt, die eine so gut wie vollständige Übereinstimmung mit den aus

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **21**, 378 ff. (1885). — [2]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, S. 281 ff. (1901).

den Standardzahlen berechneten Werten ergeben. Die Kalorienproduktion (netto) betrug in diesen Versuchen 2400—2600 Kalorien. Wolperts Zahlen für diese Kategorie liegen zwischen 2027 und 2458 Kalorien. Für Menschen, die hauptsächlich sitzen, täglich aber 2 Stunden langsam gehen — ein sehr häufiger Fall — berechnet sich aus Tigerstedts Zahlen eine Produktion von 2403 Kalorien.

Zur 2. Kategorie gehören Arbeiter, die entweder im Sitzen schwerere Arbeit verrichten (Schuhmacher) oder im Stehen tätig sind, bei denen aber nicht die mechanische Arbeit die Hauptsache ist. Schreiner, Schlosser, Maschinenarbeiter, viele Bauhandwerker. Auch der Soldat in der Garnison ist hierher zu rechnen, ferner Briefträger, Dienstmänner etc. Der Brennwert der Nahrung beträgt im Durchschnitt sehr vieler Bestimmungen 3121 Kalorien, der reine Umsatz im Körper 2868 Kalorien. Aus den Zahlen von Sondén und Tigerstedt für den Wert im Schlaf und den bei gewöhnlicher Lebensweise zusammen mit denen von Zuntz und Schumburg für den Mehrverbrauch beim Marschieren kann man berechnen, daß ein Briefträger, der 5 Stunden auszutragen hat und die übrige Zeit in den Diensträumen beschäftigt ist, 3000—3100 Kalorien produziert. Wolperts Zahlen für den Mechaniker und den Herrenschuhmacher ergeben 2929 und 3063 Kalorien. Auch erregte Geisteskranke gehören in diese Kategorie.[1])

Die 3. Kategorie umfaßt Arbeiter, bei denen die Entwicklung von Körperkraft zur Arbeit erforderlich ist, Schmiede, Brauer, Maurer, Soldaten bei anstrengenden Märschen. Den Brennwert der Nahrung berechnet Rubner zu 3659 Kalorien brutto, zu 3362 Kalorien wirklichen Umsatzes. Der Arbeiter von Voit und Pettenkofer verrichtete durch Raddrehen eine Arbeit, die nach seiner Schätzung einer schweren Werkstättenarbeit entsprach, und schied dabei im Durchschnitt 1235 *g* Kohlensäure aus. Das sind 3458 Kalorien. Den Tagesumsatz des Infanteristen, wenn er am Tage 27 *km* marschiert, kann man durch eine Kombination der Zahlen von Tigerstedt und Sondén für den Ruhebedarf und von Zuntz und Schumburg für die Marscharbeit auf etwa 3400 Kalorien berechnen; bei sehr schwerem Gepäck und großer Hitze sind die Zahlen noch um 200 Kalorien größer; Zuntz und Schumburg berechnen bis über 4000 Kalorien, bestimmten aber den Ruhebedarf auffallend hoch, wohl zu hoch.

Die 4. Kategorie leistet ganz schwere Muskelarbeit; dazu gehören Lastträger, Erdarbeiter und vor allem landwirtschaftliche Arbeiter. Außerdem aber sind hierzu Leute mit regelmäßigen schweren sportlichen An-

---

[1]) W. O. Atwater, 3. Report on Dietaries for Hospitals for the Insane in the State of New York. 13. Annual Report of the State Commission in Lunacy.

strengungen zu rechnen. Es liegen eine erhebliche Anzahl von Nahrungsanalysen und daraus berechnetem Kalorienumsatz vor:

Bergleute[1].	4196 Kal.	brutto,	3866	Kal. rein
Ziegelarbeiter (Italien[1])	4528 „	„	4267	„ „
Bauernknechte[1])	4811 „	„	4421	„ „
Bauernknechte (Siebenbürgen[1,2]) . . .	5571 „	„	5245	„ „
Dockarbeiter (Kronstadt[3])	— „	„	5595	„ „
Holzknechte (Bayern[1])	6086 „	„	5600	„ „
Bauarbeiter (New-York[3])			5995	„ „
Sieger im Wettgehen[3])			4770—6877	„ „
Sieger im Wettradfahren[3])			4770—6100	„ „
Ruderer (Studenten während Training[3]) (zahlreiche Bestimmungen)			3675—4620	„ „
Fußballspieler (Studenten) Connecticut[3])			5740	„ „
„ „ California[3])			7885	„ „

Bei den sportlichen Leistungen wird der Umsatz an den entscheidenden Tagen häufig noch höher sein, da der Körper dann Fett verbrennt, das nachher ergänzt wird.

Atwaters Kostmaß verlangt für schwere Muskelarbeit 4150 bis 5500 Kalorien (brutto). Atwater und Benedikt fanden bei direkter Kalorimetrie im Respirationsapparat bei schwerer Muskelarbeit eine durchschnittliche Produktion von 4676 Kalorien[4]); der höchste im Respirationsapparat beobachtete Wert war 5527 Kalorien.[4]) Den höchsten Kalorienumsatz bei beruflicher Arbeit fanden Atwater und Woods bei Holzfällern in Maine, deren Nahrung einen Brennwert von 7000—8000 Kalorien (brutto) hatte.

Genau wie durch berufliche Arbeit wird die Kalorienproduktion natürlich durch sportliche Tätigkeit gesteigert. Aus den Zahlen von Zuntz und seinen Mitarbeitern läßt sich die Steigerung berechnen, die der sonstige Bedarf durch einige einfache Bewegungen erfährt:

1 Stunde Gehen erfordert . .	281 Kal.	= 69 *g*	Stärke oder	30 *g* Fett
1 „ Radfahren erfordert .	312 „	= 77 *g*	„ „	34 *g* „
1 „ „ gegen den Wind erfordert	585 „	= 142 *g*	„ „	63 *g* „
1 Stunde Bergsteigen erfordert	576 „	= 140 *g*	„ „	62 *g* „

Die höchsten gemessenen Tagesleistungen sind die der Sieger in einem Distanzmarsch Dresden-Berlin und in einem 6 Tage-Radfahrrennen

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **21**, 385 (1885). — [2]) W. Ohlmüller, Zeitschr. f. Biol., **20**, 393 (1884). — [3]) W. O. Atwater u. H. C. Sherman, U. S. Department of Agriculture, Office of Exper. Stations. Bull. Nr. 98 (1901), S. 42. — [4]) W. O. Atwater, Ergebnisse der Physiologie, III, Biochemie (1904), S. 577.

in New-York. Der Distanzgeher legte in 27 Stunden eine Entfernung von 202 *km* zurück. Caspari[1]) hat mittelst der Zuntzschen Methodik den Gaswechsel dieses Mannes bei gleicher Geschwindigkeit wie während des wirklichen Marsches gemessen und kam so zu dem Resultat eines Sauerstoffverbrauches von 2616 *l* und einer Kohlensäureproduktion von 1990 *l*. Daraus berechnet sich ein Umsatz von 12.400 Kalorien, 11.000 Kalorien in 24 Stunden.

Bei dem 6 Tage-Rennen wurde die Nahrungsaufnahme und die Ausscheidung von Harn und Kot von 3 Fahrern von Atwater und Sherman bestimmt; es ergab sich ein durchschnittlicher Kalorienumsatz von 4500 bis 6000 Kalorien, der aber an einzelnen Tagen auf 7500 Kalorien stieg. Da aber außerdem noch Körperfett verbrannt wurde, muß der wirkliche Umsatz noch höher gewesen sein. Für den 1. Tag, an dem der Sieger 711 *km* zurücklegte, berechnen Atwater, Sherman und Carpenter[2]) und Caspari übereinstimmend eine Kalorienproduktion von mindestens 14.800 Kalorien.

Wie diese letzten Werte den gewöhnlichen Umsatz des Menschen weit überschreiten, so sind auch ungewöhnlich niedrige Umsätze beobachtet worden. Sondén und Tigerstedt beobachteten im tiefen Schlafe eine durchschnittliche Ausscheidung von 22 *g* Kohlensäure in der Stunde. Daraus würde sich ein minimaler Wert von 1749 Kalorien pro Tag berechnen, und tatsächlich kamen Zuntz und Lehmann[3]) bei zwei Hungerkünstlern in Respirationsversuchen zu einem Wert von etwa 1500—1700 Kalorien; die Hungerkünstler hatten keine Ausgaben für Nahrung und lagen den ganzen Tag ruhig im warmen Zimmer; das Körpergewicht war geringer als bei Tigerstedts Versuchspersonen. Aber auch abgesehen von diesen extremen Fällen kann der Gesamtumsatz bei völlig fehlender Arbeit oder gar bei Bettruhe sehr klein sein, zumal wenn noch niedriges Körpergewicht und Greisenalter (s. u.) hinzukommen. So wurden folgende Umsätze aus der Nahrungsmenge berechnet oder (Tigerstedt) im Respirationsapparat bei gewöhnlicher Kost direkt bestimmt:

Pfründner und Pfründnerinnen[4]) . .	2152 Kal. brutto,	1978 Kal. rein
Pfründnerinnen[4])	1871 „ „	1719 „ „
Greise (Respirationsapparat[5])		1815 „ „
„ „		1818 „ „
„ „		1823 „ „

---

[1]) W. Caspari, Pflügers Archiv, **109**, 473 (1905). — [2]) W. O. Atwater, H. C. Sherman u. R. C. Carpenter, U. S. Department of Agriculture, Office of Exper. Stations. Bull. Nr. 98, 1901. — [3]) M. Zuntz und Lehmann, Virchows Archiv, 131, Suppl., S. 209 (1893). — [4]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **21**, 388 (1885). — [5]) K. Sondén und R. Tigerstedt, Skandinav. Arch. f. Physiologie, **5**, 212 (1895).

Gebrechliche Insassen von Irrenanstalten[1])		
Männer	2095—2300 Kal. brutto,	2003—2230 Kal. rein
Frauen	1666—1850 „ „	1482—1807 „ „
Geisteskranke Frauen[1])	1404—1684 „ „	1205—1525 „ „
Frau, 40·5 *kg*, Vegetarianerin[2])		1300 „ „
„ 46·8 *kg*, „		1040 „ „
Mann, 57 *kg*, geistige Arbeit[3])		1600—1700 „ „
Handnäherin, 44 *kg*[4])		1484 „ „

Wieviel also ein Mensch essen muß, das hängt einfach von der Größe seiner Muskelarbeit ab. Auf die Folgerungen, die man hieraus ziehen muß, will ich erst in der nächsten Vorlesung eingehen, wenn ich den Eiweißbedarf und die qualitative Verschiedenheit der Nahrung je nach der Art der Arbeit bespreche. Aber eines lehren uns doch schon die mitgeteilten Zahlen, daß nämlich die Nahrungsmenge des Menschen sich im Laufe der modernen Kulturentwicklung verringert haben muß. Um die Mitte des 19. Jahrhunderts war noch die größere Hälfte der deutschen Bevölkerung in der Landwirtschaft tätig, hatte also ein sehr hohes Nahrungsbedürfnis (4000 Kal. und mehr), heute sind über 70% in Handel, Industrie und anderen Berufen tätig, in denen die Körperkraft eine geringere Rolle spielt. Innerhalb der Industrie ist die menschliche Muskelarbeit zum großen Teile durch die Arbeit der Maschinen ersetzt, die der Mensch mit geringer Muskelanstrengung lenkt und beaufsichtigt. An Zahl und Bedeutung am stärksten gewachsen sind die Berufe der Kaufleute und anderer schreibend tätiger Menschen und der gelernten Arbeiter, die beide zu der ersten der genannten Kategorien gehören und die daher nur die Hälfte der Nahrung bedürfen wie ihre Vorfahren. Wie weit dieser Entwicklung durch den gewaltig zunehmenden Sport entgegengewirkt wird, dafür haben wir in Deutschland keine Belege, wohl aber aus Amerika. Für Studenten, Lehrer und andere Berufe mit geistiger Arbeit, für die man den Nahrungsbedarf der ersten Kategorie mit 2400—2600 Kalorien erwarten sollte, geben Atwater und seine Mitarbeiter Werte von 3300—3600 Kalorien und mehr an. In der nächsten Vorlesung werde ich auf diese Dinge näher einzugehen haben.

Hier sei die Frage erörtert, wie weit die aufgeführten Zahlen Allgemeingültigkeit haben oder wie weit individuelle Abweichungen vorkommen. Da kommt zunächst das Körpergewicht in Betracht; kleinere und leichtere Menschen

---

[1]) W. O. Atwater, 3. Report on Dietaries for Hospitals for the Insane of the State of New York. (Im 13. Annal Report of the State Commission in Lunacy.) — [2]) M. E. Jaffa, U. S. Department of Agriculture, Office of Exper. Stations. Bull. Nr. 107 (1901). — [3]) R. H. Chittenden, Physiological Economy in Nutrition, New-York 1905. — [4]) S. o. S. 415.

bedürfen für die Muskelarbeit und die Wärmeregulation weniger Arbeit und dementsprechend ist ihr Umsatz geringer. Aber er ist nicht etwa proportional dem Körpergewicht, sondern er ist, wie Rubner gezeigt hat, bei allen Warmblütern proportional der Oberfläche des Körpers. Wird doch der Stoffwechsel zum großen Teil von der Wärmeregulation bedingt und diese hängt natürlich von der Oberfläche ab. Nun wächst aber bei Zunahme des Radius die Oberfläche im Quadrat und die Masse in der dritten Potenz, kleinere Organismen haben daher eine relativ größere Oberfläche und daher einen relativ größeren Stoffwechsel als große. Wie Rubner[1]) beobachtete, produziert bei gleicher Außentemperatur:

ein Hund von 25 *kg* 38 Kal. pro Kilogramm
" " " 5 *kg* 83 " " "

Wenn man den Kalorienumsatz nicht auf Kilogramme Gewicht rechnet, sondern auf Quadratmeter Oberfläche, ist der Unterschied zwischen den verschiedenen Säugetieren gar nicht groß.[1]) Beim Menschen spielt ja allerdings die chemische Wärmeregulation eine geringe Rolle, auch sind die Grenzen, innerhalb deren die Körpergröße verschiedener Menschen schwankt, nur klein, so daß es, wie Rubner betont, keinen wesentlichen Unterschied macht, ob man nach Gewicht rechnet oder nach der Oberfläche. Im allgemeinen geht also der Kraftwechsel des Menschen seiner Größe und seinem Gewichte parallel und man muß sich bei Stoffwechselversuchen und deren Beurteilung immer klar machen, daß eine kleine Frau von 45 *kg* einen anderen Nahrungsbedarf hat als ein Mann vom durchschnittlichen Gewicht, auf den die Kostmaße meist zugeschnitten sind.

Nur wenn man den Kraftwechsel der Kinder mit dem der Erwachsenen vergleicht, ist die relativ große Oberfläche des kleinen Organismus von Bedeutung und es hat sich denn auch ergeben, daß der Stoffwechsel des Kindes, auf die Gewichtseinheit bezogen, viel größer ist als der des Erwachsenen. Rubner[2]) gibt nach seinen und Camerers Beobachtungen folgende Tabelle:

	Kalorien pro Kilogramm	Kalorien pro Quadratmeter
Säugling	68—91	1006—1221
Kind von $2^1/_2$ Jahren .	81	1231
" " 10 " .	60	1389
" " $14^1/_2$ " .	52	1452
Erwachsener	32—42	1060—1390
Erwachsener Zwerg . .	82	1231

[1]) M. Rubner, Energieverbrauch bei der Ernährung, 1902, S. 135 und 138; auch Zeitschr. f. Biol., 17 und 19 und v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie, Bd. I, S. 36. — [2]) M. Rubner, Handbuch der Ernährungstherapie, S. 66.

Sondén und Tigerstedt[1]) fanden bei Knaben und Erwachsenen einen Umsatz von:

	Kalorien pro Kilogramm	Kalorien pro Quadratmeter
Knaben . . .	56	1391
„ . . .	48	1254
Erwachsene . .	28—34	941—1092
Greise	27—30	881—957

Weiterhin haben Sondén und Tigerstedt bei Personen verschiedenen Alters die Kohlensäureabgabe im tiefen Schlaf bestimmt, die also durch Muskelbewegungen nicht beeinflußt sein konnte. Sie fanden in zwei Stunden:

	Kilogramm	Gramm Co_2	Gramm pro Kilogramm	Gramm pro Quadratmeter
11 Jahre . . .	32	37	1·139	28·18
12 „ . . .	38	40	1·050	27·56
18 „ . . .	57	39	0·692	20·72
32 „ . . .	70	45	0·642	21·06
84 „ . . .	61	37	0·605	18·99

Magnus-Levy und Falk[2]), die mit der Methodik von Zuntz arbeiteten, fanden bei tunlichst vollkommener Muskelruhe folgenden Minuten-Gaswechsel in verschiedenen Lebensaltern:

Gaswechsel pro Minute:

				pro Kilogramm		pro Quadratmeter	
	Kilogramm	Kubikzentimeter O_2	Kubikzentimeter CO_2	Kubikzentimeter O_2	Kubikzentimeter CO_2	Kubikzentimeter O_2	Kubikzentimeter CO_2
Knaben, 2½ Jahre	11·5	112	94	9·8	8·2	179	150
„ 6 „	18·4	140	113	7·6	6·1	163	131
„ 9 „	21·8	148	125	6·8	5·7	154	130
„ 14—16 „	ca. 37	ca. 190	ca. 157	ca. 5·0	ca. 4·3	ca. 137	ca. 114
„ 16 „	„ 57	„ 240	„ 196	„ 4·2	„ 3·4	„ 130	„ 107
Erwachsene . .	„ 67	„ 228	„ 190	„ 3·4	„ 2·8	„ 113	„ 92
Greise	„ 63	„ 199	„ 159	„ 3·2	„ 2·5	„ 102	„ 82
Mädchen, 7 Jahre	15·3	125	101	8·19	6·60	165	133
„ 12 „	24·0	135	124	5·63	5·18	132	121
„ 14 „	35·5	187	154	5·28	4·33	141	116
Erwachsene:							
Frauen . .	ca. 62	ca. 234	ca. 188	ca. 3·79	ca. 3·05	ca. 122	ca. 98
Greisinnen .	„ 46	„ 164	„ 130	„ 3·62	„ 2·88	„ 104	„ 83

[1]) K. Sondén und R. Tigerstedt, Skandinav. Arch. f. Physiologie, 5, 215 (1895). — [2]) A. Magnus-Levy u. E. Falk, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1899, Suppl., S. 314.

In einer anderen Tabelle[1]) verglichen sie unter sich gleich schwere Kinder, Erwachsene und Greise und fanden auch da bei den Kindern ein Plus von 8—18%, bei den Greisen ein Minus von 18—20%.

Aus allen diesen Zahlen geht zweierlei mit Bestimmtheit hervor: erstens ist in der Tat die geringe Körpergröße des Kindes von entscheidender Bedeutung für ihren großen Umsatz; denn auf gleiche Oberfläche berechnet sind die Unterschiede kleiner als bei einer Berechnung nach Kilogrammen. Zweitens aber ist auch, abgesehen von dieser Größendifferenz, der Gaswechsel im jugendlichen Alter stärker. Zum Teil ist daran gewiß die größere Lebhaftigkeit des Kindes schuld, die zu häufigerer Muskelbewegung führt, denn die Differenzen sind am größten in den Versuchen von Tigerstedt und Sondén, bei denen nur Stillsitzen verlangt wurde und keine volle Muskelruhe, aber sie sind auch in den Versuchen bei voller Ruhe und im Schlafe vorhanden; der Unterschied muß also entweder in den Ausgaben des jungen Organismus für das Wachstum beruhen, oder in einer gesteigerten Lebensintensität des jugendlichen Protoplasmas, dem der verringerte Stoffwechsel der Gewebe der Greise gegenübersteht.

Rubner[2]) berechnet auf den Quadratmeter, also bei Ausschaltung der verschiedenen Größe:

Säugling	1000—1100	Kal. pro Quadratmeter
Knabe, 12 *kg*	1406	„ „ „
„ 23 *kg*	1406	„ „ „
„ 44 *kg*	1150	„ „ „
Erwachsener (Ruhe) . .	1139	„ „ „
„ (Arbeit) .	1399	„ „ „

Für die Ernährungslehre sind eigentlich am wichtigsten die absoluten Zahlen von Sondén und Tigerstedt. Sie beobachteten in ihrem großen Respirationsapparat die Kohlensäureabgabe von 6—12 Kindern oder 4 bis 5 Erwachsenen, die stillsitzen, aber sich nicht absolut ruhig verhalten mußten, außerdem bei mittlerer Verdauungsarbeit, so daß sie Durchschnittswerte erhielten, die den Verhältnissen des täglichen Lebens entsprechen:

---

[1]) l. c. S. 340. — [2]) M. Rubner und O. Heubner, Zeitschr. f. Biologie, **38**, 315 (1899).

Männlich: Alter	Gewicht in Kilogramm	Gramm CO_2 pro Stunde	Weiblich: Alter	Gewicht in Kilogramm	Gramm CO_2 pro Stunde
8 Jahre . .	20	23	8 Jahre . .	22	25
10 „ . .	28	33	10 „ . .	27	23
11 „ . .	30	33	11 „ . .	31	26
11 „ . .	32	34	12 „ . .	36	27
12 „ . .	34	34	13 „ . .	40	28
14 „ . .	45	45	14 „ . .	44	29
15 „ . .	45	44	15 „ . .	49	27
16 „ . .	51	42	16 „ . .	50	32
17 „ . .	56	45	18 „ . .	54	27
19 „ . .	60	43	30 „ . .	54	29
23 „ . .	65	38	40—50 „ . .	67	37
25 „ . .	68	38	66 „ . .	67	26
35 „ . .	68	35			
44 „ . .	77	37			
58 „ . .	85	34			

Diese Zahlen zeigen, daß bereits 10—11jährige Knaben und Mädchen eine ebenso hohe Kohlensäureproduktion haben, wie erwachsene Männer und Frauen ohne Muskelarbeit, Knaben zwischen 14 und 18 Jahren aber eine lebhaftere. Die Kohlensäureproduktion und damit auch der Nahrungsbedarf eines Knaben von 14 Jahren ist so groß wie der eines mittleren Arbeiters mit etwa 3000 Kalorien Reinumsatz, er muß um ein Viertel mehr essen als sein geistig arbeitender Vater!

Dieser hohe Umsatz gilt aber nur für größere Kinder, nicht für Säuglinge. Für deren Gaswechsel liegen Berechnungen aus der Nahrung von Camerer und direkte Kohlensäurebestimmungen im Respirationsapparat von Rubner und Heubner[1]) vor. Die letzteren fanden:

	Kilogramm	Gramm CO_2	Gramm CO_2 pro Kilogramm	Kalorien	Kalorien pro Kilogramm	Kalorien pro Quadratmeter
Brustkind . . .	5·2	113	22·6	352 [2])	70 [2])	1006
Brustkind [3]) . .	10	224	22·9	661	68	1219
Kuhmilchkind . . .	7·6	191	21·1	528	69	1143
Atrophisches Kind (Kuhmilch und Mehl)	3	101	34·2	267	89	1090

[1]) M. Rubner u. O. Heubner, Zeitschr. f. Biol., **36**, 1 (1898); **38**, 315 (1899); Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., **1**, 1 (1904). — [2]) Ohne Ansatz. — [3]) Kind unruhig.

Bei natürlich ernährten Kindern beträgt der Ansatz[1, 2]) höchstens 5% des kalorischen Wertes der Nahrung, bei Kuhmilchkindern kann er 12% betragen. Über den Eiweißansatz vgl. die nächste Vorlesung.

Die Unterschiede des Stoffwechsels nach den einzelnen Lebensaltern sind also gesetzmäßig und bei allen Menschen vorhanden. Gibt es nun außerdem noch Unterschiede zwischen den einzelnen Menschen oder verwandeln alle Menschen ihre Nahrung in gleicher Weise in Wärme, in Arbeit, oder in Wachstum und Ansatz? Daß das Wachstum große individuelle Unterschiede aufweist, lehrt der Augenschein, aber er scheint weiterhin auch zu lehren, daß manche Menschen mit weniger Nahrung auskommen als andere. Sie alle werden den Eindruck haben, daß es Menschen gibt, die bei einer wenig reichlichen Nahrung Fett ansetzen, während andere sehr viel essen und doch mager bleiben. Solche Eindrücke sind kein Beweis, da die Qualität der Speisen bei den verschiedenen Menschen sehr verschieden sein kann. Der eine ißt Brot und Kartoffeln, die wenig schmackhaft sind, wenig Eiweiß enthalten und daher wenig geschätzt sind, aber hohen Nährwert haben, der andere, der gern gut ißt, hält sich an Fleisch und andere wohlschmeckende Speisen, deren Nährwert gering ist. Aber auch bei gleicher Ernährung gibt es auffallende Beispiele, die anscheinend schlecht mit der Theorie stimmen, und so ist zu wiederholten Malen versucht worden, den Stoffwechsel verschiedener Menschen zu bestimmen, bisher aber immer mit dem Erfolg, daß kein Unterschied besteht. Magnus-Levy und Falk[3]), die mit der Zuntzschen Methodik arbeiteten, kamen zu dem Ergebnis, daß auf die Gewichts- bzw. Oberflächeneinheit der Ruhestoffwechsel aller untersuchten erwachsenen Männer und Frauen innerhalb der Fehlergrenzen der gleiche ist. Zuntz[4]) und Magnus-Levy[5]) haben den Ruhestoffwechsel abnorm fettreicher Versuchspersonen gemessen, ihn aber nicht niedriger gefunden als bei allen anderen Menschen. v. Willebrand[6]) hat auch die Steigerung des Gaswechsels durch die Verdauung bei Fettsüchtigen nicht kleiner gefunden als bei anderen. Zuntz[7]) führt daher die Unterschiede in dem Stoffwechsel und dem Nahrungsbedarf der Menschen lediglich auf ihre verschiedene Muskeltätigkeit zurück; der Phlegmatiker führe nicht mehr Bewegungen aus, als er zur Arbeit brauche, und befinde sich, wenn er ruhe, auch wirklich im Zu-

---

[1]) M. Rubner und O. Heubner, Zeitschr. f. Biol., **36**, 1 (1898); **38**, 315 (1899); Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., **1**, 1 (1904). — [2]) M. Rubner, Preuß. Akad. der Wissenschaften, Januar 1908. — [3]) A. Magnus-Levy und E. Falk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1899, Suppl. S. 314. — [4]) N. Zuntz, Therapie der Gegenwart, Juli 1901. — [5]) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med., **33**, H. 3 u. 4 (1897). — [6]) E. A. v. Willebrand, Skandinav. Arch. f. Physiol., **20**, 152 (1908). — [7]) N. Zuntz, Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therap., **5**, H. 2 (1901/02).

stande der Ruhe; der Lebhafte hingegen verbrauche für überflüssige Bewegungen bis zu 1700 Kalorien im Tage.

Ob diese Erklärung genügt, das muß ich dahingestellt sein lassen; die Leute, die trotz starken Essens nicht dick werden, sind durchaus nicht immer lebhaften Temperamentes. Man muß, wie Magnus-Levy und v. Willebrand betonen, immer daran denken, wie klein die Abweichungen des Gaswechsels zu sein brauchen, um in langen Zeiträumen starke Wirkungen hervorzurufen. Ein Mehr oder Minder von 3 cm^3 Sauerstoff in der Minute oder von 0·25 *g* CO_2 in der Stunde würde einer Zerstörung oder einem Ansatz von 788 *g* Fett im Jahre entsprechen. Solche Werte aber liegen in den Fehlergrenzen der Methoden. Magnus-Levy zweifelt sogar daran, ob man Unterschiede von 5%, die zu einem Ansatz von mehreren Kilogramm Fett im Jahre führen würden, in Respirationsversuchen erkennen könnte. — Bisher haben sich Unterschiede im Stoffwechsel verschiedener Menschen, die nicht durch die Körpergröße und durch die Muskelarbeit bedingt sind, jedenfalls nicht auffinden lassen. Es ist von großem Interesse, daß nach den ausgedehnten Erfahrungen von Magnus-Levy[1]) auch in allen untersuchten Krankheiten — mit Ausnahme der Schilddrüsenleiden, s. u. — der Gesamtstoffwechsel der gleiche ist wie bei Gesunden. Weder Zehrkrankheiten, noch Rekonvaleszenz mit starkem Ansatz setzen den Sauerstoffverbrauch in erkennbarer Weise herauf oder herab. Es wird an den Physiologen gelegentlich die Frage gerichtet, ob es nicht doch Ausnahmen geben könne, und ob nicht z. B. der geringe Stoffwechsel alter, bettlägeriger Menschen den Regeln der Physiologie widerspräche. Ich verweise auf die Zahlen, die ich auf S. 421 mitgeteilt habe. Für sehr leichte, besonders alte Frauen ohne jede Muskelarbeit sind daselbst sehr niedrige Zahlen verzeichnet, 1400 Kalorien und weniger. Aber ich erinnere Sie daran, daß auch sonst der Stoffwechsel nur 1500—1700 Kalorien beträgt, wenn die Ausgabe für Nahrungsaufnahme wegfällt, und wenn der Betreffende wirklich keine Muskelbewegungen macht, wenn er wirklich still liegt. Kommt dazu noch ein niedriges Körpergewicht und das Greisenalter (s. o. S. 423), so hat der niedrige Gesamtumsatz bettlägeriger Patienten nichts Wunderbares; 1 Liter Milch, 8 Stück Zucker und 4 Semmeln sind zusammen etwa 1400 Kalorien. Daß freilich sonst die Gleichheit des Stoffwechsels aller Menschen keineswegs sicher ist, habe ich betont.

Diese Gleichheit wird um so fraglicher, wenn wir bedenken, daß wir Stoffe kennen, die, ohne die Leistungen und die Tätigkeit des Organismus in erkennbarer Weise zu ändern, die Stoffzersetzung steigern. Ein

[1]) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med., **60**, 177 (1906).

solcher Stoff ist nach Rubner[1]) und Rost[2]) die Borsäure, die bis zu ihrem gesetzlichen Verbot ein häufiger Bestandteil der menschlichen Nahrung war. Sie führt, ohne daß anscheinend sich sonst irgend etwas im Körper ändert, zu vermehrter Fettzersetzung und damit zu vermehrter Kohlensäureproduktion. Genau so wirken, und das ist wichtiger, 2 Hormone, die im lebenden Körper entstehen. Erstens ruft ein Hormon der Schilddrüse, das von ihr erzeugt und in den Blutkreislauf sezerniert wird, eine Steigerung der Verbrennung von Fett und von Eiweiß hervor, ohne daß dadurch anscheinend eine Mehrleistung des Organismus an Muskeltätigkeit oder anderen Funktionen verbunden ist. Fr. Voit[3]) und Magnus-Levy[4]) haben an gesunde Menschen und Hunde Schilddrüsensubstanz und das aus Schilddrüsen von Baumann extrahierte Jodothyrin verfüttert und sie haben danach eine deutliche Steigerung des Gaswechsels und der Stickstoffausscheidung[5]) von 10% und mehr beobachtet; gleichzeitig sank der respiratorische Quotient, als Zeichen der gesteigerten Fettzersetzung. Die Steigerung überdauerte die Schilddrüsenfütterung um mehrere Tage. Ferner hat Magnus-Levy[4,6]) den Gaswechsel bei Kranken mit Myxödem und Kretinismus untersucht, bei denen die Schilddrüse fehlt, und bei denen es infolgedessen zu schweren geistigen und körperlichen Störungen, insbesondere zu pathologischem Fettansatz kommt. Bei diesen ist der Ruheumsatz abnorm niedrig und wird durch Schilddrüsenfütterung, durch die Myxödemkranke geheilt werden, um 80% gesteigert. Auch das Gegenteil, eine zu starke innere Sekretion des Jodothyrins, ist bekannt, die Basedowsche Krankheit, und bei ihr fand Magnus-Levy den Gaswechsel abnorm gesteigert.

Zweitens haben die Geschlechtsdrüsen einen Einfluß auf den Stoffwechsel. Es ist ja lange bekannt und wird von jeher praktisch verwertet, daß durch die Kastration bei männlichen und weiblichen Tieren eine Neigung zu Fettansatz hervorgerufen wird, und bei Eunuchen und bei Frauen zur Zeit des Klimakteriums besteht in der Regel dieselbe Neigung. Freilich braucht das keine direkte Beeinflussung der Verbrennungen zu sein, da der geringere Bewegungstrieb und anderes eine Rolle spielen könnten, auch scheint das Fettwerden kastrierter Tiere keine ausnahmslose Regel zu sein. Aber Löwy und Richter[7]) haben bei Hündinnen

---

[1]) M. Rubner, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt, **19**, H. 1 (1902). — [2]) E. Rost, ibid., **19**, H. 1 (1902); Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 7 u. 8. — [3]) Fr. Voit, Zeitschrift f. Biol., **35**, 116 (1897). — [4]) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med., **33**, H. 3 u. 4 (1897). — [5]) Die Vermehrung der Stickstoffausscheidung allein wurde auch von E. Roos (Zeitschr. f. physiol. Chemie, **22**, 59 (1896) u. v. a. bestimmt. Vgl. Malys J. B. f. Tierchemie, 1895—1898. — [6]) A. Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med., **60**, 177 (1906). — [7]) A. Löwy u. P. F. Richter, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1899, Suppl. S. 187; Zentralbl. f. Physiol. **16**, 449 (1902); A. Löwy, Ergebnisse der Physiologie, II, Biochemie, 141 (1903).

nach der Kastration ein deutliches Sinken des Ruhebedarfes festgestellt und haben weiterhin beobachtet, daß kastrierte Hündinnen — und auch Hunde — eine Erhöhung des Gaswechsels zeigen, wenn sie mit Ovarialsubstanz gefüttert wurden, Hodensubstanz zeugte diese Eigenschaft nicht. An einer Einwirkung des Ovariums auf den Stoffwechsel des Gesamtorganismus kann also nicht gezweifelt werden. Dahin gehört wohl auch die bekannte Erscheinung, daß sehr viele Frauen während der Laktation stark an Gewicht zunehmen, um nach dem Absetzen des Kindes wieder Fett abzugeben.

Ob noch weitere derartige Hormone existieren, das wissen wir nicht, aber nach allem, was wir in den letzten Jahren über die vielfältige Verknüpfung der Organe untereinander erfahren haben, müssen wir viele derartige Beziehungen erwarten, und das, was wir heute als den minimalen Ruhestoffwechsel bezeichnen müssen, erscheint uns dann als das Ergebnis vieler mit- und gegeneinander wirkender Komponenten. Um so merkwürdiger erscheint es dann, und mit der Aufstellung dieses letzten Problems will ich hier abschließen, daß der so sehr wechselnde Bedarf von den verschiedenen Menschen richtig befriedigt wird. Die theoretischen Kenntnisse von dem Nahrungsbedarf verschiedener Menschen sind jungen Datums und Sie haben eben gehört, wie lückenhaft sie vielfach sind. Seit unvordenklichen Zeiten aber ernähren sich die Menschen so, wie es der Bedarf erfordert. Ohne etwas von Kalorien und Nährwert zu wissen, ißt der schwer arbeitende mehr als der Mann ohne Muskeltätigkeit, ja wir werden bald sehen, daß auch die Zusammensetzung der Nahrung von allen Menschen unbewußt in übereinstimmender Weise geregelt worden ist.

Das kann nur durch den Appetit erfolgt sein. Bei den meisten warmblütigen Tieren muß der Appetit in Beziehung zur chemischen Wärmeregulation stehen, die ja den Gesamtstoffwechsel des Tieres zu einer Einheit zusammenfaßt. Beim Menschen kann die Größe des Stoffwechsels noch so sehr schwanken, der Appetit folgt immer richtig nach. Wir wissen, daß die Zufuhr von Fett und von Kohlehydraten den Stoffwechsel nur um wenige Prozent steigen läßt; wenn über den augenblicklichen Bedarf hinaus Fett, Stärke oder Zucker gegessen wird, muß die betreffende Menge also fast ganz als Fett zum Ansatz kommen. Es gibt genug Menschen, die finanziell in der Lage sind, so viel zu essen, wie sie wollen, und trotzdem sehen wir ihr Körpergewicht vom Ende des Wachstums bis zum Beginn des Greisenalters kaum schwanken. Sie sehen, wie genau hier die Regulation der Nahrungsaufnahme durch den Appetit erfolgen muß. Wie sie zustande kommt, davon haben wir keine Ahnung. Wissen wir doch nicht einmal, auf welche Weise Hunger und Durst zustande kommen, ob

ein Sinken des Nährstoffgehaltes oder des Wassergehaltes des Blutes die Empfindungen auslösen, oder ob Fernwirkungen von verschiedenen Organen her vorliegen, die durch das Nervensystem oder durch Hormone vermittelt werden. Seit wir durch Pawlow die Herrschaft des Zentralnervensystems über die Verdauungsorgane kennen gelernt haben, erscheint uns der Zusammenhang des Stoffwechsels mit dem Appetit weniger wunderbar, experimentell in Angriff genommen sind die hier aufgestellten Probleme indessen noch gar nicht.

---

22. Vorlesung.

Der Eiweißbedarf des Menschen.

Meine Herren! Wer sich mit dem Eiweißbedarf und dem Eiweißstoffwechsel beim Menschen und beim höheren Tiere beschäftigen will, muß immer auf die Untersuchungen von Karl Voit zurückgehen, die er in den fünfziger, sechziger und siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts angestellt hat[1]) und die aus mehreren Gründen die Grundlage für alles Spätere geworden sind. Erstens hat Voit die Methodik für die exakte Untersuchung der Ausgaben des menschlichen und tierischen Organismus geschaffen. Zweitens hat er erst den Beweis geliefert, daß der Stickstoff des Nahrungs- oder des in den Stoffwechsel geratenen Körpereiweißes im Organismus der höheren Tiere nicht oxydiert wird, daß daher auch kein Stickstoff in Gasform aus dem Körper entweichen kann, sondern daß aller Stickstoff in flüssiger oder fester Form im Harn, Kot, Schweiß oder Milch den Körper verläßt. Drittens hat Voit ein ungeheueres Tatsachenmaterial über den Eiweißumsatz hauptsächlich des Fleischfressers unter den verschiedensten Bedingungen angesammelt und endlich hat er, ohne Rücksicht auf irgend eine Theorie, die tatsächlich in der menschlichen Nahrung vorhandene Eiweißmenge bestimmt.

Seitdem ist eine gewaltige Menge von Arbeit verwendet worden, um die Stickstoffausscheidung des Menschen unter den verschiedensten Bedingungen zu bestimmen, bei Hunger und bei allen möglichen Arten der Ernährung, bei Ruhe und bei Arbeit, bei Gesundheit und in Krankheiten. Dadurch, daß der Stickstoff nicht in der Ausatmungsluft fortgeht, wird es ermöglicht, mit ausschließlicher Berücksichtigung von Harn und Kot eine Stickstoffbilanz aufzustellen. Den Eiweißumsatz kann man feststellen, ohne die Versuchsperson in einen Respirationsapparat einzuschließen oder sie durch eine Gasuhr atmen zu lassen. Dazu kommt, daß schon die alte

[1]) C. v. Voit, Bd. VI, 1. Hälfte von Hermanns Handbuch der Physiologie, 1881. Hier gibt Voit eine Zusammenfassung seiner und seiner Mitarbeiter Untersuchungen.

Liebigsche Methode der Harnstofftitrierung, deren sich Voit bediente, sehr bequem war, und daß die Kjeldahlsche Stickstoffbestimmung, die jetzt allgemein angewendet wird, es auch dem in chemischen Arbeiten minder Geübten gestattet, die Stickstoffausscheidung in Harn und Kot mit hinreichender Genauigkeit zu bestimmen. Trotzdem sind unsere Kenntnisse vom Eiweißumsatz nicht wesentlich über das hinausgelangt, was Voit im Jahre 1881 schrieb und was Rubner[1]) in den folgenden Jahren hinzugefügt hat. Insbesondere sind die gewaltigen Fortschritte der Eiweißchemie der Lehre vom Eiweißstoffwechsel bisher unerwartet wenig zugute gekommen.

Ja, man versteht unter dem, was man in der Stoffwechsellehre „Eiweiß“ nennt, etwas anderes, als wir bisher bei Besprechung der Eiweißverdauung darunter verstanden haben. Man faßt unter Eiweiß alle die verschiedenen Nahrungsbestandteile zusammen, die nicht wie die Fette und Kohlehydrate bloße Lieferer von Energie sind, sondern die nebenher zum Aufbau des Körpers verwandt werden können oder noch andere Funktionen haben. Sowohl in der Nahrung wie in den Exkreten sind stickstoffhaltige Körper vorhanden, die sicher gar nichts mit Eiweiß zu tun haben, Nukleinsäure und ihre Umwandlungsprodukte u. a. (vgl. Vorlesung 14). Für exakte physiologische Versuche wird es unumgänglich nötig sein, diese Anteile abzutrennen. Ich habe ferner mehrmals gesagt, daß wir vielleicht gar nicht von dem Stoffwechsel des Eiweißes reden dürfen, sondern von dem der einzelnen Aminosäuren, und daß die einzelnen Eiweißkörper infolge ihrer verschiedenen Zusammensetzung vielleicht eine ganz verschiedene Bedeutung haben. Wollte man sich bei Besprechung der Eiweißnahrung auf das beschränken, was wir von den Umsetzungen der Eiweißkörper im Organismus wirklich wissen, so wäre die Konsequenz, daß man heute als Physiologe sich mit der Ernährungslehre überhaupt nicht befassen dürfte. Bei Ernährungsfragen liegt einstweilen kein Grund vor, von der Tradition abzugehen, die früher alles Stickstoffhaltige in der Nahrung als Eiweiß zusammenfaßte. Reines Eiweiß erhalten wir ja in keinem natürlichen Nahrungsmittel, im Fleisch sind ewa 15, in der Kuhmilch 6, in der Frauenmilch 17% des Stickstoffes nicht Eiweiß, Käse enthält wegen der Bakterientätigkeit noch mehr von diesen Körpern als die frische Milch, in Obst und Gemüse machen sie einen großen Anteil aus, aber auch in Brot, Reis und Kartoffeln sind sie vorhanden.

Die Kenntnisse, die wir von dem Eiweißstoffwechsel haben, sind so gewonnen worden, daß der Stickstoff-, Kohlenstoff- und Energiegehalt der natürlichen Nahrungsgemenge und der Exkrete bestimmt wurden, ohne daß dabei auf die chemische Zusammensetzung allzu viel Rücksicht genommen

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **15**, **16**, **19**, **21**, **30**, **42**; Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, Leipzig und Wien 1902; v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie, Bd. I, 1898.

wurde. Es ist daher richtig, diese Stoffe auch heute noch bei Besprechung ihrer physiologischen Wirkung und des Nahrungsbedarfes als Einheit zu betrachten. Es ist von großer Bedeutung, daß die wichtigste physiologische Eigenheit des Eiweißes, seine „spezifisch-dynamische Wirkung", die Rubner am Fleisch entdeckt hat, auch aller anderen Eiweißnahrung zukommt.[1])

In dieser Einheit macht das Eiweiß die Hauptmasse aus, und da auch die anderen Körper stickstoffhaltig sind, ist die Stickstoffmenge jedenfalls ein guter Maßstab für sie. Um durch die Bezeichnung keine Unklarheit hervorzurufen, wäre es vielleicht richtiger, in der Stoffwechselphysiologie gar nicht von Eiweiß zu sprechen, sondern von „Stickstoffsubstanz" oder direkt die Stickstoffzahlen anzugeben. Lediglich aus Gründen der Anschaulichkeit werde ich trotzdem von Eiweiß sprechen und die Eiweißmenge angeben, indem ich die Stickstoffmenge mit dem von jeher benutzten Faktor 6·25 multipliziere. Mit diesem notwendigen Vorbehalt sei alles Folgende verstanden.

Ich habe in der letzten Vorlesung von der energetischen Bedeutung der Nahrung gesprochen und wir haben gesehen, wie viel Brennwert Menschen verschiedenen Alters und verschiedener Beschäftigung mit der Nahrung zugeführt erhalten müssen, um die verschiedenen Bedürfnisse des Körpers zu befriedigen. In welchem Nahrungsstoff diese Kalorien zugeführt werden, das ist gleichgültig. Als die Hauptausgaben des menschlichen Körpers haben wir die Kosten für die Muskelarbeit, die Nahrungsaufnahme, das Wachstum und die Wärmeregulation kennen gelernt. Zum Aufbau des lebenden Körpers, der ja zum größten Teile aus Eiweiß besteht, ist natürlich Eiweiß ebenso erforderlich und unersetzbar wie die anorganischen Bestandteile, aber in bezug auf die Energielieferung für diese vier Funktionen können sich die Nahrungsstoffe im wesentlichen in isodynamen Mengen, d. h. entsprechend ihrem Brennwerte, vertreten. Unsere ganze Auffassung des Stoffwechsels beruht, wie Sie in Vorlesung 20 gehört haben, auf der Feststellung von Voit, daß für die Erzeugung von Muskelarbeit die Fette und Kohlehydrate ebenso wertvoll sind wie die Eiweißstoffe, aus denen der Muskel besteht. Wir würden also — abgesehen von den Fällen der Gewebsneubildung — unseren Stoffwechsel ausschließlich mit Fett oder ausschließlich mit Kohlehydraten bestreiten können, wenn es nicht zwei Ausnahmen von dieser Gleichwertigkeit aller Nahrungsstoffe gäbe. Erstens braucht der Körper des Menschen und der untersuchten Säugetiere eine gewisse Menge Kohlehydrate und zweitens braucht er eine bestimmte Menge Eiweiß. Fehlen Eiweiß oder Kohlehydrate in der Nahrung, so werden die

[1]) W. Falta, F. Grote und R. Stähelin, Hofmeisters Beitr., 9, 333 (1907).

Funktionen des Körpers nicht etwa aufgehoben, sondern es ist lediglich empirisch festgestellt, daß dann gewisse Stoffwechselvorgänge abnorm verlaufen. Wenn der Zucker fehlt, so werden, wie Sie gehört haben [1]), Azeton und Oxybuttersäure vom Körper gebildet und ausgeschieden und es kommt zur Säurevergiftung. Wenn das Eiweiß fehlt, so wird Körpereiweiß verbrannt und der Körper geht endlich zugrunde wie im Hunger. Das Fehlen von Kohlehydraten in der Nahrung spielt keine erhebliche Rolle, da der Körper ja Traubenzucker und Glykogen aus Eiweiß bilden kann; es äußert sich nur in gesteigertem Eiweißzerfall bei kohlehydratfreier Nahrung. [2]) Das Fehlen des Eiweißes in der Nahrung oder auch nur ein Zuwenig an Eiweiß ist dagegen von Wichtigkeit, da der Körper dann seine eigenen Organe zerstört. Dazu kommt die Unersetzbarkeit des Eiweißes für den Körperaufbau, dazu kommen eine Reihe von Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels bei Eiweißnahrung und dazu kommt endlich, daß aus bald zu erörternden Gründen das Eiweiß von den Nahrungsstoffen des Menschen das teuerste und am schwersten zu beschaffende ist. So erhält das Eiweiß eine Sonderstellung in der Ernährung und im Stoffwechsel und mit diesen Besonderheiten des Eiweißumsatzes wollen wir uns jetzt beschäftigen.

Ich will Ihnen zunächst die Tatsachen anführen, wie sie sich durch die Untersuchung der Eiweißaufnahme und Stickstoffausscheidung bei Mensch und Tier unter verschiedenen experimentellen Bedingungen ergeben haben:

1. Im Hunger wird eine gewisse Menge von Stickstoff im Harn und Kot ausgeschieden. Dieser Stickstoff kann natürlich nur aus zerfallenem und oxydiertem Körpereiweiß stammen und die Untersuchung der gleichzeitig ausgeschiedenen Schwefelmenge, des aufgenommenen Sauerstoffs und der ausgeschiedenen Kohlensäure ergibt, daß die dem Harnstickstoff entsprechende Menge Eiweiß im Körper vollkommen oxydiert wird. Nur ein kleiner Teil des Eiweiß-Kohlenstoffes wird zu Glykogen. [3])

2. Die Menge des im Hunger verbrennenden Körpereiweißes schwankt je nach dem Fettgehalt des Körpers, indem ein fettreicher Körper mehr Fett und dafür weniger Eiweiß verbrennt als ein fettarmer. Umgekehrt bedingt ein höherer Gehalt an zirkulierendem Eiweiß, wie ihn eine vorausgehende Ernährung mit viel Eiweiß mit sich bringt, eine vermehrte Eiweißverbrennung. Im übrigen hängt die Stickstoffausscheidung von den Ausgaben des Körpers ab, d. h. im wesentlichen von der Muskelarbeit und dem Wärmeverlust, daher auch von der relativen Oberfläche; bei kleineren Tieren ist sie infolgedessen relativ größer. Bei körperlicher Ruhe ist sie bei verschiedenen Menschen daher eine recht gleichmäßige, man kann sie

---

[1]) Vorlesung 20. — [2]) E. Landergren, Skandinav. Arch. f. Physiologie, **14**, 112 (1902); H. Lüthje, Pflügers Archiv, **113**, 547 (1906). — [3]) Vorlesung 20.

auf 60—70 *g* pro Tag rechnen.[1]) Bei Mensch und Hund werden etwa 15% der Kalorien im Hungerzustand durch Eiweißverbrennung bestritten.[2])

3. Wird Eiweiß in der Nahrung zugeführt, so geht die Stickstoffausscheidung im Harn entsprechend der Zufuhr ebenfalls in die Höhe, so daß ein Mensch, der die seiner Hungerzersetzung entsprechende Eiweißmenge von 60—80 *g* in der Nahrung zugeführt erhielte, trotzdem das Eiweiß seines eigenen Körpers angreifen würde. Erst bei einer Eiweißzufuhr von mindestens 100 *g* Eiweiß pro Tag kann — bei im übrigen hinreichender Kalorienzufuhr — der menschliche Körper in ein „Stickstoffgleichgewicht" geraten.

4. Wird die Eiweißzufuhr über die zur Erzielung des Stickstoffgleichgewichtes erforderliche Höhe gesteigert, so steigt die Stickstoffausscheidung im Harn entsprechend der Zufuhr. Bis zu den Eiweißmengen, die überhaupt verdaut werden können — beim großen Hunde bis zu 500 *g*, beim Menschen selten über 200—250 *g* —, stellt sich nach kurzer Zeit ein neues „Stickstoffgleichgewicht" her, so daß kein Nahrungsstickstoff im Körper verbleibt (Voit).

5. Auch unter diesen Umständen geht die Schwefelausscheidung der Stickstoffausscheidung parallel, der schwefelhaltige Anteil des Eiweißes, das Cystin, wird also jedenfalls vollständig oxydiert. Auch die Kohlensäureausscheidung und die Kalorienproduktion steigen, wie Rubner gezeigt hat, bei überschüssiger Eiweißzufuhr rapid an, so daß auch der größte Teil des Eiweißkohlenstoffes oxydiert werden muß. Im Gebiete der chemischen Wärmeregulation wird bei den Tieren an Stelle dieses verbrennenden Eiweißes Fett gespart, so daß der Gesamtstoffwechsel nicht steigt, im Gebiete der physikalischen Wärmeregulation[3]) aber, d. h. beim Menschen, geht der Gesamtstoffwechsel der Stickstoffausscheidung parallel in die Höhe. Nebenher wird ein gewisser, je nach den Versuchsbedingungen wechselnder Teil des Eiweißes zu Glykogen[4]) und zu Fett[4]), immer aber nur ein relativ kleiner Anteil. Durch Überfütterung mit Eiweiß läßt sich der Bestand des Körpers an Eiweiß gar nicht, an Fett sehr wenig beeinflussen, an Glykogen etwas mehr.

6. Wird neben dem Eiweiß eine bestimmte Menge von Fetten oder von Kohlehydraten in der Nahrung zugeführt, so nimmt die Stickstoffausscheidung im Harn ab, es wird Eiweiß gespart, wobei Nahrungseiweiß wie Körpereiweiß „gespart" werden können. Die Fette allein sparen relativ wenig Eiweiß, die Kohlehydrate viel stärker[5]), weil bei ausschließlicher

[1]) Virchows Archiv, Bd. 131, Suppl. (1893). Untersuchungen an Hungerkünstlern. — [2]) Rubner, l. c.; vgl. auch E. Voit, Zeitschr. f. Biol., **41**, 167 (1901). — [3]) Vorlesung 21. — [4]) Vorlesung 20. — [5]) E. Landergren, Skandinav. Arch. f. Physiologie, **14**, 112 (1902); N. Zuntz, Therapie der Gegenwart, Juli 1901; H. Lüthje, Pflügers Archiv, **113**, 547 (1906).

Fettnahrung Eiweiß zerstört wird, um Glykogen zu bilden. Bei reichlicher Aufnahme von Kohlehydraten und Fetten ohne jede Stickstoffzufuhr in der Nahrung kann die Stickstoffausscheidung in Harn und Kot beim Menschen auf 3·32 *g*, bei kleinen Hunden auf 1·3 *g* pro Tag sinken[1]), das entspricht für den Menschen 21 *g* zersetzten Eiweißes im Tag. In anderen Versuchen war die Ausscheidung größer.[2]) Dabei bleiben die vorher (unter 2, 3 und 4) aufgeführten Gesetze aber bestehen, es gibt dann eben noch andere Stickstoffgleichgewichte, für jede Kombination von Eiweiß, Kohlehydraten und Fett ein anderes.

7. Bei Muskelarbeit wird nicht mehr Stickstoff ausgeschieden als in der Ruhe.

8. Bei Verdauungsarbeit ohne Eiweißzufuhr — Scheinfütterung[3]), Aufnahme von stickstofffreier Nahrung[4]) — wird nicht mehr Stickstoff ausgeschieden als im Hunger.

9. Ob gesteigerte Tätigkeit der Niere zu vermehrter Stickstoffausscheidung führt, ist ungewiß, da die Angaben über den Einfluß des Wassers und der Salze sich widersprechen[5]), ja auch noch andere Organe beteiligt sein können.

10. Eine dauernde Vermehrung des Eiweißbestandes des Körpers läßt sich — das ergibt sich schon aus 5. und 6. — durch die Nahrung überhaupt nicht erzielen, sie tritt nur dann ein, wenn Organe wachsen, wenn neues Protoplasma gebildet wird.

Das ist im größten Maße der Fall, wenn der ganze Körper wächst: bei verschiedenen Säugetieren hat Rubner[6]) übereinstimmend gefunden, daß in den ersten Lebenswochen rund ein Drittel des Energiegehaltes der Nahrung als Wachstum erworben wird. Der menschliche Säugling wächst viel langsamer, aber von dem Nahrungseiweiß werden auch bis zu 40% angesetzt[7]), d. h. sie werden Organeiweiß. Starken Eiweißansatz findet man weiter bei Rekonvaleszenten nach fieberhaften Krankheiten, bei denen Gewebe zugrunde gegangen ist und wieder aufgebaut[8]) wird; ferner nach langdauerndem Hunger[9]), wo ja dasselbe vorliegt, zweifellos auch bei der Frau in der Gravidität und während der Laktation — Stoffwechseluntersuchungen fehlen allerdings. Endlich findet man deutlichen und lange

---

[1]) W. Röhl, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, **83**, 523 (1905); Pflügers Archiv, **118**, 547 (1907). — [2]) H. Rieder, Zeitschr. f. Biol., **20**, 378 (1884). — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **46**, 9 (1905); Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906). — [4]) W. Röhl, Pflügers Archiv, **118**, 547 (1907) — [5]) Vorlesung 18. — [6]) M. Rubner, Preuß. Akad. d. Wissenschaften, Januar 1908. — [7]) M. Rubner u. O. Heubner, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie, **1**, S. 13 (1905). — [8]) N. Svenson, Zeitschr. f. klin. Med., **43**, 86 (1901); H. Lüthje, ibid., **44**, H. 1 u. 2 (1901); H. Lüthje u. C. Berger, Deutsches Arch. f. klin. Med., **81**, 278 (1904). — [9]) Virchows Arch., 131, Suppl. (1893); P. F. Richter, Berliner klin. Wochenschr., 1904, 1271; M. Rubner, Energieverbrauch etc.

dauernden Eiweißansatz[1]), wenn durch Trainieren die Muskeln dicker und stärker werden.

11. Vorübergehend wird Stickstoff im Körper zurückgehalten, wenn die Eiweißzufuhr zum Körper gesteigert wird; denn es dauert immer mehrere Tage, bis sich bei Veränderung der Nahrung ein neues Stickstoffgleichgewicht herstellt (Voit, Rubner).

12. Dauernd abgegeben wird Stickstoff vom Körper, wenn Gewebe zerfallen, d. h. hauptsächlich im Fieber und bei zehrenden Krankheiten, aber auch bei schwerer Muskelüberanstrengung, die zu Dyspnoe und Temperatursteigerung führt.

13. Vorübergehend wird Stickstoff vom Körper abgegeben, wenn die Menge des Eiweißes in der Nahrung verringert wird; denn es dauert auch hier mehrere Tage, bis sich das neue, niedrigere Stickstoffgleichgewicht herstellt.

Zu diesen experimentellen Feststellungen über den Eiweißstoffwechsel muß hinzugenommen werden, was ich Ihnen früher über die Verbrennung und den intermediären Stoffwechsel (Vorlesung 13 und 20) des Eiweißes gesagt habe, daß nämlich das Nahrungseiweiß in Form der Aminosäuren in den Körper gelangt, daß wir aber über die Schicksale der Aminosäuren, bis sie als Harnstoff wieder erscheinen, absolut nichts wissen. Und es muß ferner daran erinnert werden, daß neben dem Eiweiß auch andere stickstoffhaltige Substanzen in der Nahrung vorhanden sind, und wenn sie in der Nahrung fehlen sollten, im Organismus in Zerfall geraten können. Der bei Stoffwechseluntersuchungen übliche Schluß von der Stickstoffausscheidung auf den Eiweißstoffwechsel ist also streng genommen nicht richtig, und es fragt sich nur, wie groß der Fehler ist, und vor allem, ob er unter verschiedenen Bedingungen etwa stark wechselt. Es ist wahrscheinlich, daß der Harnstoff, wohl auch das Ammoniak des Harns ganz oder in der Hauptsache der Eiweißverbrennung entstammt. Harnsäure und die Purinbasen, Kreatinin und diesen nahestehende Basen[2]) haben dagegen nichts mit dem Eiweißstoffwechsel zu tun. Im allgemeinen rechnet man, daß auf den Harnstoff und das Ammoniak 85—90% des Harnstickstoffes entfallen, und der Stickstoff, der nicht Harnstoff ist, scheint relativ wenig zu schwanken, so daß der Fehler, der aus der Berechnung des Eiweißumsatzes aus dem Gesamtstickstoff entsteht, wohl nicht allzu groß sein wird. Denken muß man an diese Fehlerquelle natürlich immer, zumal sie durch unsere gründliche Unkenntnis von dem Kotstickstoff noch vergrößert wird.

---

[1]) W. Caspari, Pflügers Arch., **83**, 509 (1901); K. Bornstein, ibid., **83**, 540 (1901) (beide aus dem Laboratorium von Zuntz); J. Kaup, Zeitschr. f. Biol., **43**, 221 (1902). — [2]) Vgl. Vorlesung 14.

Wie sollen wir uns nun die eben aufgeführten Tatsachen erklären? Was kann vor allem der Grund dafür sein, daß der Körper immer eine bestimmte Menge von Eiweiß zersetzt, daß er dieses Eiweiß, wenn es nicht in der Nahrung vorhanden ist, seinem Organbestande entnimmt, daß er aber das Nahrungseiweiß nicht ohne weiteres seinem Organbestande einverleiben kann, sondern bei überschüssiger Eiweißzufuhr mit vermehrter Eiweißverbrennung antwortet?

Die bis zu Voits Untersuchungen herrschende Anschauung konnte sehr wohl eine Erklärung dafür geben, daß immer Stickstoff vom Körper abgegeben wurde. Glaubte man doch, daß der Muskel und jedes Protoplasma bei der Arbeit sich selbst zersetze; durch Verbrennung von Fett und Kohlehydraten könne nur Wärme entstehen, aber keine Muskel- und Drüsenarbeit geleistet werden. Diese Anschauung wurde hinfällig, als Voit zeigte, daß bei anstrengender Muskelarbeit nicht mehr Stickstoff ausgeschieden wurde als in der Ruhe. Der Muskel leistet, das ist seitdem durch Rubner, Zuntz [1]), Atwater [2]) u. a. vielfach bestätigt worden, seine Arbeit geradeso gut mit Kohlehydraten wie mit Fetten, oder mit Eiweiß. Ebensowenig erfolgt die Erwärmung oder Entwärmung des Körpers, die chemische und physikalische Wärmeregulation, das hat Rubner [3]) festgestellt, etwa vorzugsweise auf Kosten von Eiweiß. Auch hier sind die stickstofffreien Nährstoffe dem Eiweiß gleichwertig. Es blieb die Möglichkeit, daß etwa die Arbeit der Verdauungsdrüsen und anderer Drüsen nur auf Kosten von Eiweiß erfolgen kann. Diese Vermutung konnte plausibel erscheinen, denn wir kennen die histologischen Veränderungen bei der Drüsentätigkeit. Im Gegensatz zum Muskel wird hier etwas aus dem Protoplasma entfernt, ein Teil des Protoplasmas wird eingeschmolzen, und während und nach der Sekretion aus dem Bestande des Körpers neu ergänzt. Aber es sprach gegen sie, daß bei Aufnahme von stickstoffreier Nahrung, auf die sich doch auch Verdauungssäfte ergießen, nicht mehr Stickstoff ausgeschieden wird als im Hunger [4]), und eine besondere experimentelle Prüfung [5]) dieser Ansicht hat ihre Unrichtigkeit ergeben. Man kann mittelst der Pawlowschen Scheinfütterung einen Teil der Verdauungsorgane in Tätigkeit geraten lassen, ohne daß der Körper wirklich Nahrung erhält: dabei wird mehr Kohlensäure ausgeschieden als bei Verdauungsruhe, die Arbeit der Verdauungsdrüsen ist also meßbar, aber es wird nicht mehr

---

[1]) N. Zuntz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1894, 541; H. N. Heinemann, Pflügers Arch., 83, 441 (1901); J. Frentzel u. F. Reach, ibid., 83, 477 (1901). — [2]) W. O. Atwater, Ergebnisse der Physiologie. III, Biochemie, 1904, S. 588 ff. — [3]) M. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig 1902. — [4]) W. Röhl, Pflügers Arch., **118**, 547 (1907). — [5]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Physiol., **46**, 9 (1905); Arch. f. Hygiene, **57**, 401 (1906).

Stickstoff ausgeschieden, also auch die Tätigkeit dieser Organe braucht nicht auf Kosten von Eiweiß zu erfolgen.

Bisher hat sich also keine einzelne Funktion des Körpers finden lassen, für die eine Zerstörung von Eiweiß erforderlich wäre. Allerdings sind lange nicht alle Funktionen des Körpers in dieser Hinsicht durchuntersucht. Es ist denkbar, daß irgend eine spezielle Tätigkeit eines einzelnen Organes nur auf Kosten von Eiweiß erfolgen kann, daß diese Tätigkeit im hungernden Organismus auf Kosten von Körpereiweiß erfolgt, und daß diese Tätigkeit durch Eiweißzufuhr gesteigert wird. Das wäre eine Erklärungsmöglichkeit für die Tatsachen des Eiweißstoffwechsels, doch wie gesagt, wir kennen eine solche Tätigkeit absolut nicht.

Eine zweite Erklärungsmöglichkeit könnte nur das Wachstum, die Neubildung von Organen, von Zellen und Sekreten liefern, die ja auch im erwachsenen Organismus fortwährend vor sich geht. An sich braucht natürlich eine solche Neubildung nicht zu einem Eiweißverlust durch den Harn zu führen. Wenn der Haut Epithelien, Haare, Nägel verloren gehen, wenn von der „inneren Körperoberfläche", der Darmschleimhaut, Epithelien und Leukozyten abgestoßen werden, wenn der ganze Körper oder die Muskeln wachsen, wenn die Geschlechtsdrüsen Sperma, Eier oder Blut absondern oder einen Embryo wachsen lassen, so muß Eiweiß verbraucht werden. Dies Eiweiß kann dann natürlich nicht in den Ausscheidungen, dem Harn und dem Kot, wieder erscheinen. Aber es wäre denkbar, daß das Nahrungseiweiß oder das Körpereiweiß für diese Neubildungen von Zellen und Sekreten nicht vollständig verwertet werden kann. Kasein hat einen Schwefelgehalt von 0·76%, Keratin aus Menschenhaaren einen 7fach höheren von 5·3%. Wenn also die Haare des Säuglings auf Kosten des Kaseins wachsen, so kann er nur den 7. Teil des Kaseins dazu benutzen, $^6/_7$ des Kaseinstickstoffes müssen im Harn erscheinen. Nun scheinen die anderen Eiweißstoffe der Milch schwefelreicher zu sein, auch könnte der nicht zu Keratin werdende Teil des Kaseinmoleküls anderweitig verwendet werden. Aber dies wegen der Verschiedenheit der Elemente sichere Beispiel zeigt Ihnen, wieso der Übergang eines Eiweißkörpers in einen anderen zur Stickstoffausscheidung führen kann. Es kommt hier alles darauf an, ob der Organismus der höheren Tiere imstande ist, eine der Aminosäuren in eine andere zu verwandeln.

Vermag er es, so kann eine Eiweißart aus der anderen entstehen, und Wachstum und Neubildung können dann nicht die Ursache für Eiweißausscheidung sein. Vermag er es aber nicht, so kann unter Umständen nur ein kleiner Teil des zerlegten Eiweißes für einen Aufbau verwandt werden, wie dies Kossel[1]) für die Bildung des Spermas aus den Muskeln

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem., **44**, 347 (1905); F. Weiss, ib., **52**, 107 (1907).

im hungernden Lachs auseinandersetzt, und der überschießende Rest des Eiweißes würde als überflüssig aus dem Körper entfernt werden. Das Kasein enthält 10% seines Stickstoffes als Arginin, das Thymushiston 25%. Bei einer Bildung von Histon aus Kasein würden also drei Fünftel des Stickstoffs abfallen. Auf diese Weise müßte fast jede Umwandlung eines Eiweißkörpers in einen anderen von einer Stickstoffausfuhr gefolgt sein und da eine solche Umwandlung schon bei den meisten Drüsentätigkeiten vor sich geht und bei der Bildung organisierter Gebilde erst recht einsetzt, so hätte man hier eine Quelle der Eiweißausfuhr überhaupt, der gesteigerten Eiweißausscheidung bei gesteigerter Zufuhr und dadurch bedingter gesteigerter Drüsenarbeit. Auch der starke Eiweißzerfall während des Wachstums maligner Tumoren könnte so in ein neues Licht rücken. Aber hypothetisch ist diese Erklärung natürlich, so lange eben ganz unbekannt ist, ob der Körper Aminosäuren aufbauen kann oder nicht. Die Bildung von Glykokoll aus anderen Aminosäuren scheint Magnus-Levy[1]) bewiesen zu haben, bemerkt aber ausdrücklich, daß in allen Aminosäuren ja gewissermaßen Glykokoll stecke, und daß aus der von ihm gefundenen Tatsache des beliebigen Glykokollvorrats keine weitergehenden Schlüsse gezogen werden dürften. Weiß[2]) hat die Umwandlung des Muskeleiweißes in Protamin bei männlichen Lachsen untersucht, die nach Mieschers Entdeckung während der Reifezeit ihrer Hoden nicht fressen und das Protamin ihrer Spermatozoen auf Kosten ihrer Muskeln bilden, und er hat dabei keinen Anhalt dafür gefunden, daß eine Aminosäure in eine andere übergeht. Gegen die Möglichkeit eines Aufbaues von Aminosäuren spricht auch die Minderwertigkeit solcher Eiweißkörper wie Glutin[3]) oder Zeïn, denen bestimmte Aminosäuren fehlen und mit denen als einziges Nahrungseiweiß die Tiere nicht leben können. Indessen haben die Versuche, dem Leim[4]) oder dem Zeïn[5]) die fehlenden Aminosäuren zuzusetzen, auch nicht zu eindeutigen Resultaten geführt. Gegen die Möglichkeit einer beliebigen Umwandlung eines Eiweißkörpers in einen anderen spricht endlich auch, daß der Säugling, wenn er mit Muttermilch ernährt wird, einen relativ größeren Teil des Eiweißes ansetzt als bei Ernährung mit Kuhmilch oder Mehl.[6]) Andrerseits läßt sich der Säugling, wie tausendfältige Erfahrung gezeigt hat, eben auch mit Eiweißkörpern ernähren, die ihm nicht adäquat sind. Sie sehen, wir wissen heute nicht, ob der Körper die Bausteine der Eiweißkörper lediglich anders zusammenfügen, oder ob er auch die Bau-

---

[1]) A. Magnus-Levy, Biochemische Zeitschr., 1907. — [2]) F. Weiß, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 52, 107 (1907). — [3]) O. Krummacher, Zeitschr. f. Biol., 42, 242 (1901); daselbst Literatur. — [4]) M. Kaufmann, Pflügers Archiv, 109, 440 (1905). — [5]) E. G. Wilcock u. F. G. Hopkins, Journ. of Physiology, 35, 88 (1906), — [6]) M. Rubner u. O. Heubner, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Pharmak., 1 (1905).

steine aufbauen kann. Ehe das aber feststeht, können wir nicht wissen, ob der Umbau der Eiweißkörper eine Quelle für die Eiweißausscheidung ist.

Völlig anders ist die Erklärung, die Voit[1]) für die beobachteten Tatsachen des Eiweißstoffwechsels gibt. Er betrachtet den Körper als ein Ganzes und betrachtet auch das Nahrungseiweiß und das in den Stoffwechsel geratende Körpereiweiß als einen einheitlichen und gleichwertigen Stoff. Er meint, daß die Zellen zwar alle drei Nahrungsstoffe, Eiweiß, Fette und Zucker verbrennen könnten, daß sie aber, falls alle drei vorhanden wären, die größte Affinität zum Eiweiß, eine viel geringere zu Zucker, eine noch etwas geringere zu Fett hätten. Steht daher reichlich Eiweiß zur Verfügung, so wird dies, solange der Körper überhaupt Energie bedarf, zuerst verbrannt und steigert so den Eiweißumsatz. Ist aber gar kein Eiweiß in der Nahrung enthalten, so wird das ja immer vorhandene Körpereiweiß trotz reichlichen Vorhandenseins von Fett und Kohlehydraten angegriffen. Die drei Nahrungsstoffe verhalten sich also wie drei verschieden starke Säuren, die um eine Base streiten. Die Base kann durch alle Säuren neutralisiert werden, aber die starke Säure wird zunächst den größeren Teil der Base mit Beschlag belegen, andrerseits gibt es auch eine Massenwirkung der schwächeren Säure, die unter Umständen selbst eine viel stärkere Säure verdrängen kann. Die Eiweißsparung durch Kohlehydrat und Fett wird durch dies Gleichnis gut erklärt und ebenso die Steigerung der Eiweißzersetzung bei steigender Eiweißzufuhr, nicht aber die starke Steigerung der Gesamtverbrennung durch Vermehrung des Nahrungseiweißes.

Selbstverständlich ist der Vergleich mit den Säuren nur ein vereinfachendes Bild. Die Eiweißsparung durch Kohlehydrate und Fette ist sicher ein äußerst komplizierter Vorgang. Erinnern Sie sich an das, was ich Ihnen in Vorlesung 20 sagte, an die Verkettung des Kohlehydratstoffwechsels mit der Verbrennung der beiden anderen Nahrungsstoffe, die dazu führt, daß bei mangelnder Zuckerverbrennung aus Eiweißkörpern und Fetten Azeton und Oxybuttersäure entstehen. Erinnern Sie sich vor allem auch daran, wie leicht und in wie großen Mengen Traubenzucker und Glykogen aus Eiweiß entstehen. Der Gegensatz zwischen Eiweiß- und Zuckerverbrennung beschränkt sich nicht auf die höheren Tiere, er ist sehr ausgesprochen auch bei Bakterien, z. B. bei der Hefe, die, wenn sie Zucker zur Verfügung hat, diesen vergärt und nur bei Zuckermangel Eiweiß angreift, eventuell ihr eigenes Zelleiweiß zerstört. Ich habe von diesem Gegensatz schon bei dem Verhalten der Bakterien im Darm ge-

---

[1]) C. v. Voit, Hermanns Handbuch, VI, 1 (1883).

sprochen (Vorlesung 16), wo er den Unterschied des Fleischfresser- und des Pflanzenfresserdarmes bedingt. Von größtem Interesse ist dabei die Entdeckung von Iwanoff[1]), daß bei der Vergärung des Zuckers durch die Hefe ein Körper entsteht, der die Tätigkeit proteolytischer Fermente hemmt und damit auch die Lösung der Eiweißstoffe durch das Endotrypsin der Hefe oder andere bakterielle Fermente unmöglich macht. Andrerseits wissen wir, daß das eiweißlösende Trypsin sowohl die Zymase[2]) der Hefe wie das glykolytische Ferment der Muskeln[3]) zerstört. Es ist also durchaus möglich, daß auch die Eiweißsparung durch Zucker und die Zurückdrängung der Zuckerverbrennung durch Eiweiß auf der Existenz bestimmter chemischer Körper beruhen, die bei den Prozessen eine Rolle spielen.

Endlich ist eine Möglichkeit zu erwägen, die freilich zunächst äußerst unwahrscheinlich klingt, daß nämlich der Organismus gar nicht nach Eiweiß Bedürfnis hat, sondern nach irgendwelchen Stoffen, die mit dem Eiweiß zugeführt werden. Sie haben früher gehört (Vorlesung 14), daß man ein Tier nicht mit Eiweiß, Fett, Kohlehydraten, Nukleinsäure und Salzen ernähren kann, daß es aber ohne weiteres gelingt, wenn man Milch oder etwas tierisches und pflanzliches Gewebe der Nahrung hinzufügt. In jedem Gewebe sind Eiweiß und die unbekannten Stoffe vorhanden, die für den Stoffwechsel notwendig sind, und die ja auch den Wohlgeschmack und damit die Nahrungsaufnahme bestimmen. In Zucker, Stärke, Speck, Butter, Schmalz fehlen sie, werden aber mit den eiweißhaltigen Speisen eingeführt, wenn das Eiweiß nicht künstlich isoliert wird. Eine eiweißarme Kost so herzustellen, daß sie von Mensch und Tier verzehrt werden kann, ist äußerst schwierig, wie das die Versuche von Siven[4]) gezeigt haben. Röhl[5]) vermochte sich nur unter größter Schwierigkeit 10 Tage eiweißfrei zu ernähren, den meisten Menschen mißlingt es völlig, aber nicht wegen des Eiweißmangels, sondern wegen des Mangels an schmeckenden Stoffen. Es ist nicht undenkbar, daß uns die weitere Erforschung dieser unentbehrlichen Körper, die nicht Eiweiß sind, aber in unserer Nahrung mit dem Eiweiß zusammen vorkommen, noch unerwartete Aufklärungen für den Eiweißstoffwechsel bringt.

Bei unserer gründlichen Unkenntnis der entscheidenden Vorgänge in den Geweben ist der wirkliche Zusammenhang heute doch nicht zu verstehen. Rubner[6]) verzichtet auf jede „Erklärung" und bezeichnet die Sondereigenschaften des Eiweißes, durch die es sich von den anderen Nah-

---

[1]) L. Iwanoff, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **42**, 464 (1904). — [2]) E. u. H. Buchner u. M. Hahn, Zymasengärung, 1902. — [3]) O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **39**, 336 (1903). — [4]) N. O. Siven, Skandinav. Arch. f. Physiol., **10**, 91 (1891). — [5]) W. Röhl, Deutsches Arch. f. klin. Med., **83**, 523 (1905). — [6]) M. Rubner, Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung, 1902.

rungsstoffen unterscheidet, einfach als seine „spezifische dynamische“ Wirkung. In dieser Form ausgedrückt, haben Sie dann folgende Gesetze:

1. Der Organismus kann seinen Bedarf — der immer das Primäre ist und durch die Ausgaben des Organismus bestimmt wird — beliebig mit allen drei Nahrungsstoffen decken.

2. Es muß aber in der Nahrung ein bestimmtes Eiweißminimum vorhanden sein.

3. Wird Nahrung zugeführt, so steigt dadurch die Verbrennung im Körper, was wahrscheinlich auf der Verarbeitung der Nahrung in den Drüsen beruht, aber auch noch andere Gründe haben kann.

4. Das Maß dieser Steigerung ist bei den drei Nahrungsstoffen verschieden, bei Fett ist sie sehr gering, bei Zucker beträgt sie etwa 10% der Zufuhr. Bei Eiweiß ist sie dagegen so erheblich, daß fast die gesamte zugeführte Eiweißmenge wieder verbrannt wird. Die Steigerung ist für alle untersuchten Eiweißkörper etwa gleich hoch[1]) und diese von der Verbrennungswärme ganz unabhängige Eigenschaft der Nahrungsstoffe bezeichnet eben Rubner als ihre „spezifisch-dynamische Wirkung“.

5. Die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes — und in geringem Maße der anderen Nahrungsstoffe — kommt je nach dem Gesamtbedarf des Körpers in verschiedenem Maße zur Geltung. Bedarf der Körper zu seiner Erwärmung der Verbrennung von Nährstoffen, so benutzt er die durch die Nahrungsaufnahme eintretende Steigerung seiner Verbrennung gleich zu diesem Zwecke und spart dafür an anderem Platze, so daß die Gesamtverbrennung gar nicht gesteigert, vielmehr lediglich die Eiweißverbrennung auf Kosten der anderen vermehrt wird. Ist der Körper aber nicht in der Lage, an anderer Stelle zu sparen, weil er seine Verbrennungen infolge hoher Außentemperatur ohnehin möglichst eingeschränkt hat — Stadium der physikalischen Wärmeregulation — so führt jede Eiweißaufnahme zu entsprechender Vermehrung der Verbrennungen im Gesamtorganismus. Sowohl der Stickstoff des Eiweißes wird ganz wieder ausgeschieden, als auch soweit er nicht in Glykogen oder Fett übergeht, sein Kohlenstoff.

Aus diesen Gesetzen läßt sich das ableiten, was wir bei der Ernährung des Menschen beobachten. Vor allem muß ich Sie daran erinnern[2]), daß der Mensch sich dauernd im Zustande der physikalischen Wärmeregulation befindet. Jede Vermehrung des Eiweißes in der Nahrung führt beim Menschen einfach zu einer Vermehrung des Umsatzes. Vermehren wir die Fette oder die Kohlehydrate in unserer Nahrung, so werden sie in unserem Körper abgelagert, wir vermehren den Bestand unseres Körpers.

---

[1]) W. Falta, F. Grote und R. Stähelin, Hofmeisters Beitr., **9**, 333 (1907). — [2]) Vorlesung 21.

Beim Eiweiß aber vermehren wir lediglich die Wärmeproduktion und die Stickstoffausscheidung mit dem Harn. Eine Vermehrung des Eiweißes in der Nahrung kommt dem Körper also nicht zugute, sondern sie bürdet nur den Nieren Arbeit auf und zwingt den Körper, mehr Wärme abzugeben, als notwendig wäre, sie zwingt ihn bei warmer Außentemperatur zur Forzierung der physikalischen Wärmeregulation, zum Schwitzen.

Jede Eiweißzufuhr über den Eiweißbedarf hinaus ist also für den Körper nicht nur nutzlos, sondern schädigend, der Minimalbedarf des Körpers an Eiweiß bildet gleichzeitig die obere Grenze für die Eiweißzufuhr. Da aber der Minimalbedarf durch die Eigenschaften des Körpers gegeben ist, und von den Ausgaben des Körpers, wie Sie gehört haben, nicht beeinflußt wird, so ergibt sich aus dem Gesagten, daß alle Menschen gleich viel Eiweiß in ihrer Nahrung zugeführt erhalten müssen. Dieser Satz ist von fundamentaler Bedeutung für die ganze Lehre von der menschlichen Ernährung; denn da die Gesamtmenge der Nahrung je nach der Arbeit des Menschen wechselt, die Eiweißmenge aber nicht, so ergibt sich, daß die Nahrung des Menschen je nach der Art seiner Arbeit nicht nur der Menge, sondern auch der Zusammensetzung nach verschieden sein muß.

Meine Herren! Ohne diesen Satz würden wir die Tatsachen der Volksernährung gar nicht begreifen. Aber ehe ich die Folgerungen aus ihm ziehe, muß ich noch auseinandersetzen, wie groß der Minimalbedarf des Menschen an Eiweiß ist. Ich habe gesagt, daß bei 10 Tage fortgesetzter stickstofffreier Nahrung von Röhl[1]) immer noch mindestens 3·32 *g* Stickstoff in Harn und Kot ausgeschieden, also 21 *g* Körpereiweiß eingeschmolzen wurden. Rieders[2]) Versuchspersonen zersetzten mehr, mindestens 40 *g*. Tatsächlich ist es Siven[3]) gelungen, sich für kurze Zeit in Stickstoffgleichgewicht zu setzen, trotzdem daß er, bei hinreichender Kalorienzufuhr, die Stickstoffzufuhr auf 4·52 *g* im Tage herabsetzte. In der Regel ist das aber unmöglich. Denn durch die Zufuhr von Eiweiß steigt ja infolge der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes der Umsatz, der Körper gibt auch bei Zufuhr von 6—9 *g* N dauernd mehr Stickstoff aus, als er in der Nahrung zugeführt erhält, verhungert also langsam. Bis zu welcher Höhe muß man die Stickstoffzufuhr steigern, um einen Eiweißverlust des Körpers zu verhüten?

Die historische Entwicklung dieser Frage ist die gewesen, daß Voit die tatsächliche Nahrung verschiedener Menschen und die Stickstoffausscheidung verschiedener Menschen bei ihrer gewöhnlichen Nahrung und Lebensweise untersuchte. Er fand durchschnittlich 110—120 *g* Eiweiß in

---

[1]) W. Röhl, Deutsches Arch. f. klin. Med., **83**, 523 (1905); Pflügers Arch., **118**, 547 (1907). — [2]) H. Rieder, Zeitschr. f. Biol., **20**, 378 (1884). — [3]) V. O. Siven, Skandinav. Arch. f. Physiol., **10**, 91 (1891).

der Nahrung und etwa 16 *g* Stickstoff im Harn, und er stellte daraufhin als „Kostmaß“ auf, daß die Nahrung des Menschen 118 *g* Roheiweiß und, unter Berücksichtigung der Verluste durch den Kot 100 *g* resorbierbares Reineiweiß enthalten müsse. Pro Kilogramm sind das 0·228 *g* N im Harn oder 1·43 *g* Reineiweiß. Die untersuchten Personen stammten naturgemäß aus Voits Münchener Umgebung. Die Münchener sind durchschnittlich groß oder essen und trinken gern. Es war möglich, daß für kleinere Menschen und andere Gegenden sich etwas niedrigere Zahlen finden würden, und es war ferner möglich, daß diese Menge von 100—120 *g* Eiweiß zwar gewohnheitsmäßig gegessen wurde, aber ohne Schaden für die Gesundheit auch herabgesetzt werden konnte. So sind in den folgenden Jahren eine Reihe von Stoffwechselversuchen von Munk, von Kumagawa, von Hirschfeld und anderen angestellt worden, die zu beweisen suchten, daß Menschen nur 50—70 *g* Eiweiß zu verzehren brauchten und doch kein Eiweiß vom Körper abgaben. Am wichtigsten ist der schon erwähnte Selbstversuch von Siven, der mit 8·71 *g* Stickstoff gleich 54 *g* Eiweiß [1]) noch Stickstoffansatz erzielt und sogar mit 4·52 *g* N gleich 28·3 *g* Eiweiß noch gerade ins Stickstoffgleichgewicht kam. Aber es scheint sich hier allerdings um Ausnahmen zu handeln, denn die Wiederholung der Sivenschen Versuche durch Caspari [2]) am Menschen, durch Cremer und Henderson [3]) am Hunde ergab andere Resultate. Caspari fand, daß er trotz reichlicher Kalorienzufuhr mit 63 *g* Eiweiß in der Nahrung (56 *g* nach Abzug des Kotes) dauernd Stickstoff von seinem Körper verlor. Mit 83 *g* Eiweiß (76 *g* rein) gelang es hingegen sowohl ihm wie anderen Herren des Zuntzschen Laboratoriums [4]), sich gut in Stickstoffgleichgewicht zu setzen, bei Muskelarbeit sogar Eiweißansatz zu erzielen. Gegen alle diese kurzdauernden Laboratoriumsversuche sind Einwände möglich. Entweder kann man sagen, daß der Mensch an eine reichliche Eiweißzufuhr gewöhnt war und sich nicht in kurzer Zeit umgewöhnen konnte; gelang es also nicht, ihn mit 50—60 *g* Eiweiß in 5—7 Tagen in Stickstoffgleichgewicht zu bringen, so wäre es vielleicht in längerer Zeit doch noch gelungen. Oder man kann im Gegen-

---

[1]) Die Umrechnung von N in Eiweiß erfolgt gewohnheitsgemäß durch Multiplikation mit 6·25, da die meisten Eiweißkörper etwa 16% N enthalten. Doch ist dieser Prozentgehalt ja durchaus nicht konstant, und außerdem ist ja nicht aller Stickstoff der Nahrung Eiweiß. Für die gewöhnliche Nahrung des Menschen spielt das keine Rolle (s. o.). Aber um derartig niedrige Zahlen zu erzielen wie Siven, muß man zu Früchten und anderen Nahrungsmitteln greifen, in denen wenig Reserveeiweiß und der Nichteiweißstickstoff in relativ großer Menge vorhanden ist. Dadurch entsteht eine gewisse Unsicherheit, aber werden die Versuche freilich auch beweisender für die geringe Höhe des Eiweißbedarfs. — [2]) W. Caspari, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1901, S. 323. — [3]) M. Cremer und M. Henderson, Zeitschr. f. Biol., **42**, 612 (1901). — [4]) A. Löwy (und Fr. Müller), Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1901, S. 299.

teil sagen, daß es zwar möglich sei, einen Menschen mit wenig Eiweiß kurze Zeit ohne Eiweißverluste zu ernähren, daß aber eine solche Nahrung minderwertig sei und auf die Dauer die Gesundheit schädige. Beide Einwände treffen nicht mehr zu gegen eine groß angelegte Versuchsreihe des Amerikaners Chittenden.[1]) Chittenden hat zunächst bei sich selbst über ein Jahr die Eiweißzufuhr auf 40 *g* herabgesetzt und sich damit bei guter Gesundheit auf Stickstoffgleichgewicht erhalten, und er hat dann bei vier seiner Kollegen, bei 13 Soldaten des Hospitalkorps der amerikanischen Armee und bei 8 Studenten, die sportlich stark tätig waren, durch 3 bis 8 Monate hindurch bestimmt, wie weit man mit der Eiweißnahrung heruntergehen könnte, ohne den Organismus zu schädigen. Das Resultat war, daß der menschliche Körper selbst ein monatelang fortgesetztes, sehr eiweißarmes Regime ohne sichtbaren Schaden verträgt. Die Soldaten schieden bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61 *kg* durchschnittlich 7·80 *g* Stickstoff im Harn aus (7·03—8·91 *g*), die Professoren bei einem Gewicht von 61—70 *kg* durchschnittlich 6·53—8·99 *g*, die Studenten bei einem Körpergewicht von 56—83 *kg* durchschnittlich 8·81 *g* (7·39—10·07 *g*). Am Schluß der Versuche, die bei den Soldaten 5 Monate dauerten, bei den anderen zum Teile noch länger, war der Gesundheitszustand durchaus gut, und die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit hatte, soweit feststellbar, nicht gelitten. Es ist das ein merkwürdiger Beweis, an was alles sich der menschliche Organismus gewöhnen kann; denn die meisten Versuchspersonen gaben während der ganzen Zeit etwas Stickstoff von ihrem Körper ab. Chittenden selbst betrachtet seine Resultate als Beweis dafür, daß die Menschen zu viel Eiweiß genießen, und daß die Voitsche Idealforderung von 100 *g* Eiweiß viel zu hoch gegriffen sei. Das kann man aus diesen Zahlen aber offenbar nicht entnehmen, denn der wünschenswerte Zustand ist der ständige Eiweißverlust natürlich nicht. Es geht aus seinen Zahlen vielmehr hervor, daß die meisten Menschen mit einer Eiweißmenge von 50—60 *g* im Tage nicht auskommen können. Noch deutlicher zeigt sich das in einer Reihe von Versuchen, die an allen Versuchspersonen von Zeit zu Zeit angestellt wurden, und bei denen durch 5—7 Tage nicht nur der Stickstoff des Harns, sondern auch der Nahrung und des Kotes analysiert wurde. Es ergibt sich zunächst, wie zu erwarten, daß die Stickstoffausscheidung im Kot relativ hoch war. Eine Verminderung der täglichen Eiweißmenge auf 50—60 *g* bei genügendem Wohlgeschmack und hinreichender Kalorienzufuhr läßt sich nur durch Beschränkung der animalischen Nahrung und reichlichen Genuß von Früchten und Gemüsen erzielen und das bedeutet, wie Sie früher gehört haben (Vorlesung 15) reichliche Kotbildung.

---

[1]) R. H. Chittenden, New Haven, Physiological Economy in Nutrition. New York, Stokes Company, 1905.

So niedrig wie der Eiweißumsatz nach den Zahlen des Harnstickstoffes erscheint, ist er also in Wirklichkeit nicht. Die verschiedenen Eiweißbilanzen zeigen nun, daß die große Mehrzahl der Versuchspersonen mit einer so kleinen Eiweißmenge, wie sie Chittenden selbst bedurfte, nicht auskam. Mit 52 *g* Eiweiß hatten nur 3 Personen von 24 eine gerade noch positive Bilanz, erst mit 60 *g* Eiweiß verloren die meisten keinen Stickstoff mehr im Harn. Einige aber kamen auch mit dieser Menge noch nicht in Stickstoffgleichgewicht, sondern bedurften 70 *g* und mehr, und bei einigen anderen ist die Bilanz zwar positiv, aber so wenig, daß sich bei Einrechnung der Stickstoffverluste durch den Schweiß und die Epidermisgebilde[1]) wohl ein Verlust ergeben würde.[2]) Dazu kommt, daß bei dem ständigen Muskeltraining der Versuchspersonen und den vorhergehenden Stickstoffverlusten ein reichlicher Eiweißansatz zu erwarten ist, der aber fehlt, und ferner ist zu berücksichtigen, daß die sicher Stickstoff erfordernde Produktion von Sperma bei diesen unverheirateten, in gemeinsamer Klausur lebenden Männern vermutlich unter der Norm blieb. Endlich ist zu bedenken, daß Chittendens Versuchspersonen im Durchschnitt nur 61 *kg* wiegen, also weniger, als man in Deutschland als Durchschnitt rechnet. Die 60 *g* Eiweiß sind 1·0 *g* Eiweiß oder 0·16 *g* N pro Kilogramm. Die Schlüsse also, die man aus Chittendens Zahlen ziehen muß, sind ganz andere, als er selbst ihnen entnimmt, sie müssen vielmehr lauten: es gibt Menschen, die längere oder kürzere Zeit mit sehr wenig Eiweiß auskommen und sich gesund erhalten können — Siven 30—50 *g*, Chittenden 40 *g* —, für die Mehrzahl der Menschen sind aber 60 *g* Eiweiß nicht genug und eine erhebliche Anzahl kommt erst mit über 70 *g* in ein knappes, auf die Dauer ungenügendes Gleichgewicht. Die groß angelegten Untersuchungen Chittendens führen also zu demselben Schluß wie die von Caspari und Löwy, daß der gesunde, erwachsene Mann nicht unter 80 *g* Eiweiß braucht. Für eine Massenernährung, etwa beim Heere, aber muß die Kost einen gewissen Spielraum bieten und es müssen offenbar für die Normierung der Sätze die Menschen mit dem größten Bedarf zugrunde gelegt werden. Auch muß man immer damit rechnen, daß sowohl im Haushalt wie bei der Massenherstellung des Essens die Zubereitung nicht mit der Sorgfalt erfolgt wie in einem Stoffwechselversuch, und daß bei vielen stickstoffreichen Nahrungsmitteln — Erbsen, Bohnen, Rüben, Brot[3]) — die Ausnutzung wesentlich schlechter ist als bei den animalischen und vegetabilischen Nahrungsmitteln, die bei den Stoffwechseluntersuchungen geprüft sind.

---

[1]) W. Caspari, A. Löwy, Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1901, 299 und 323. — [2]) Bei einigen der entscheidenden Bilanzen bestehen auffallende Unregelmäßigkeiten der Kotentleerung, die eine Beurteilung recht erschweren. — [3]) Vorlesung 15.

Die Versuche, Voits Kostmaß zu erschüttern und als zu hoch hinzustellen, haben also im Gegenteil dazu geführt, es im wesentlichen zu bestätigen. Voit forderte 100 *g* verdauliches Eiweiß pro Tag in der Nahrung und 90—100 *g* Eiweiß hat sich durch die Stoffwechselversuche im allgemeinen als der richtige Satz erwiesen. Wie Sie gehört haben, wissen wir nicht, weshalb der Organismus diese Eiweißmenge zugeführt erhalten muß, und ebenso wenig wissen wir, weshalb die Zufuhr des Eiweißes über den Bedarf die Umsetzung so steigert, daß ein Überschreiten des Minimums wertlos, ja schädlich ist. Aber die Beobachtung des menschlichen Umsatzes hat beide Tatsachen als sicher erwiesen, wir wissen heute, daß es physiologisch richtig ist, wenn jeder Mensch 90—100 *g* Eiweiß am Tage genießt, nicht mehr und nicht weniger.

Die Richtigkeit dieser physiologischen Experimente wird nun in vollem Maße bestätigt durch die Beobachtung der tatsächlichen Nahrung des Menschen, und bei dem heutigen Stande der Ernährungsphysiologie ist diese Kontrolle recht nötig. Ich glaube genügend betont zu haben, wie wenig wir im Grunde von den Verbrennungen im lebenden Körper und besonders von dem Eiweißumsatz wissen. Wenn wir bei experimentellen Untersuchungen Beobachtungen machen, nach denen die praktisch erprobte Nahrung falsch sein soll, so müssen wir zunächst Mißtrauen gegen unsere Befunde haben. Es gibt auf dem Gebiete der menschlichen Ernährung Quacksalber, die irgend eine Einzelerfahrung ausschließlich betonen und auf diese fußend die ganze Ernährung des Menschen reformieren wollen. Der eine hat gehört, daß fein verteilte Speisen den Magen schneller verlassen und er fordert daraufhin, die Menschen sollten ihre Speisen gründlich kauen und das im Munde sich nicht Lösende ausspucken. Er weiß natürlich nicht, daß die verdaulichen Stoffe unserer Nahrung auch ohnehin im Dünndarm vollständig resorbiert werden, und daß uns nur das Vorhandensein von ungelöstem Ballast vor der Obstipation schützt. Der andere hat beobachtet, daß er nach einem reichlichen Mittagessen müde wird. Er behauptet, das Fleisch machte eine riesige Verdauungsarbeit, weiß aber nicht, daß das Fleisch von allen Nahrungsmitteln schon im Magen am vollkommensten gelöst wird und daß die harmlose Milch viel länger im Magen liegen bleibt. Der dritte hat aus der Statistik die unbestreitbare Tatsache ersehen, daß menschliche Säuglinge seltener sterben, wenn sie gestillt, als wenn sie mit Kuhmilch genährt werden. Er behauptet daraufhin, artfremdes Eiweiß könnte von dem Säugling nicht assimiliert werden, und stellt die weitestgehenden praktischen Forderungen auf. Daß die Säuglingssterblichkeit bei Kuhmilch auch mit Verunreinigungen der Milch, der Flaschen usw. zusammenhängen könnte, daran denkt er nicht.

Die ernsthafte Physiologie hält sich von solchen Folgerungen fern, sondern prüft ihre Resultate vorsichtig an der praktischen Erfahrung, und in bezug auf die Menge des Nahrungseiweißes hat sich nun tatsächlich ergeben, daß alle Menschen, deren Nahrung man analysiert oder bestimmt hat, etwa 100 *g* Eiweiß im Tage verzehren, selten etwas mehr und selten etwas weniger. Voit[1]) gibt folgende Werte an:

Mann, 70 *kg*, Muskelruhe	122 *g* Roheiweiß[2]),	108 *g* Reineiweiß
Derselbe, Muskelarbeit	122 *g* „	108 *g* „
Mann, 52·5 *kg*, Muskelruhe . . .	122 *g* „	109 *g* „

Die Kost ist im Stoffwechselversuch genau analysiert worden. Forster[3]) beobachtete bei beliebiger Nahrungsaufnahme:

Dienstmann, 36 J., kräftig, Wirtshauskost . .	127 *g* Roheiweiß[2])
Schreiner, 40 J., Familienkost	126 *g* „
Arzt, 30 J., Wirtshauskost	121 *g* „
Arzt, 30 J., Wirtshauskost	127 *g* „

Die Kost ist ungefähr gewogen, der N-Gehalt teils berechnet, teils analysiert. Für die Ausnutzung fehlen Angaben. Bei den beiden ersten spielt das Brot eine so wesentliche Rolle, daß sie vermutlich niedrig war. Bleibtreu und Bohland[4]) bestimmten bei 18 Versuchspersonen die Stickstoffausscheidung im Harn bei verschiedenster Lebensweise und fanden einen Durchschnittswert von 14·953 *g* N, das sind 91 *g* Reineiweiß.[2])

Der Stickstoffverbrauch pro Kilogramm ist 0·227 *g* und schwankt nur in einzelnen Fällen um mehr als 20% nach oben oder unten.

Hultgren und Landergren[5]) geben als Durchschnittswert für 5 Studenten der Medizin: 127·5 *g* Roheiweiß, 111 *g* Reineiweiß. Die Werte für das Roheiweiß sind zum großen Teil berechnet, die für das Reineiweiß durch Stickstoffbestimmung im Harn ermittelt.

Rubner[6]) fand bei leichter Arbeit und der Norm entsprechenden Kostsätzen:

Mann, 75 *kg*, fettarme Kost	111 *g* Roheiweiß
„ 75 *kg*, fettreiche „	116 *g* „
Fettarme Kost	101 *g* „
Fettreiche „	100·5 *g* „

---

[1]) C. v. Voit, Hermanns Handbuch der Physiologie, VI, **1**, S. 513 ff. (1881). — [2]) Das Eiweiß ist aus dem N-Gehalt durch Multiplikation mit 6·25 ermittelt; die Zahlen von Voit, Forster und Bohland und Bleibtreu, die mit der Konstante 6·45 rechneten, bedurften einer kleinen Umrechnung. — [3]) J. Forster, Zeitschr. f. Biol., **9**, 390 (1873). — [4]) L. Bleibtreu und K. Bohland, Pflügers Arch., **38**, 29 (1886). — [5]) E. O. Hultgren und E. Landergren, Hygiea, Festband. Nach Malys J.-B., 1889, S. 385. — [6]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, 283 ff. (1901).

Ranke[1]) fand bei italienischen Ziegeleiarbeitern mit schwerster Arbeit (4811 Kal.) 167 *g* Roheiweiß, 147 *g* Reineiweiß.

Ohlmüller[1,2]) fand bei siebenbürgischen Landarbeitern mit schwerster Arbeit (5571 Kal.) 182 *g* Roheiweiß, 153 *g* Reineiweiß.

Liebig[1]) fand bei Holzknechten, ebenfalls bei schwerster Arbeit (über 6000 Kal.) 112 und 135 *g* Roheiweiß.

Steinheil[1]) bei Bergleuten (4200 Kal.) 133 *g* Roheiweiß.

Ranke[1]) bei Bauernknechten (4811 Kal.) 143 *g* Roheiweiß.

Forster[1]) fand bei alten Pfründnern und Pfründnerinnen, die also nicht arbeiteten und bei denen das Greisenalter den Bedarf herabsetzte, (2152 Kal.) 91·5 *g* Roheiweiß und bei Pfründnerinnen (1871 Kal.) 79 *g* Roheiweiß.

Kumagawa[3]) verzehrte in einem Selbstversuch in japanischer Kost, (genaue Analyse, 48 *kg*) 90·3 *g* Roheiweiß, 76 *g* Reineiweiß.

Kellner und Mori[4]) geben für die gemischte Kost der arbeitenden japanischen Bevölkerung in einem Stoffwechselversuch, bei dem genaue Analysen gemacht wurden, an 109 *g* Roheiweiß, 95 *g* Reineiweiß. Sie berechnen, allerdings auf Grund ziemlich mangelhafter Schätzungen, für die Japaner von 55 *kg* Durchschnittsgewicht 55—118 *g* Roheiweiß.

Eijkman[5]) hat bei Europäern und Malaien in Java die Stickstoffausscheidung im Harn, Kot und Schweiß bei frei gewählter Kost bestimmt. Er berechnet daraus: akklimatisierte Europäer, 66 *kg* im Durchschnitt, 107 *g* Roheiweiß, 88 *g* Reineiweiß; Malaien, 50 *kg* im Durchschnitt, 73 *g* Roheiweiß, 56 *g* Reineiweiß. Für die Malaien sind das 0·18 *g* N pro Kilogramm.

Die ausgedehntesten Beobachtungen liegen aus den letzten Jahren aus Nordamerika vor. Chittenden[6]) hat bei seinen Versuchspersonen, ehe das oben geschilderte eiweißarme Regime begann, die Stickstoffausscheidung im Harn bei frei gewählter Kost beobachtet. Daraus berechnet sich der Eiweißumsatz: Soldaten durchschnittlich 89·4 *g* Reineiweiß, Studenten 93 bis 123 *g* Reineiweiß (74 und 142 als Extreme).

Atwater[7]) berechnet in seinen Kostmaßen, die aus zahlreichen Beobachtungen abgeleitet sind:

---

[1]) Zit. nach M. Rubner, **21,** Zeitschr. f. Biol., 385 (1885). — [2]) W. Ohlmüller, ibid., **20,** 393 (1884). — [3]) M. Kumagawa, Virchows Arch., **116,** 370 (1889). — [4]) O. Kellner und Y. Mori, Zeitschr. f. Biol., **25,** 102 (1889). — [5]) C. Eijkman, Virchows Arch., **131,** 147; **133,** 105 (1893); für Malaien sind mir von einem deutschen Plantagenbesitzer auf Java noch höhere Zahlen mitgeteilt worden. — [6]) R. H. Chittenden, Physiolog. Economy in Nutrition, New York 1905. — [7]) W. O. Atwater, U. S. Department of Agriculture, Office of Exper. Stations, Annual Report for 1900/01, S. 464. Auch sonst in mehreren Publikationen abgedruckt.

Mann, schwerste Muskelarbeit (5500 Kal.)	175 *g* Roheiweiß,	161 *g* Reineiweiß
„ schwere „ (4150 „	150 *g* „	138 *g* „
„ mittlere „	125 *g* „	115 *g* „
„ leichte „	112 *g* „	103 *g* „
„ sitzende Lebensweise	100 *g* „	92 *g* „
Frau, leichte Arbeit	90 *g* „	83 *g* „
Er fand z. B. bei Anwälten und Lehrern	104 *g* „	96 *g* „
bei Studenten (College, Clubs) . . .	107 *g* „	98 *g* „
„ Ruderklubs (4000 Kal.)	155 *g* „	143 *g* „
„ Radfahrern (5000 „)	186 *g* „	171 *g* „
„ Fußballspielern (6600 Kal.) . . .	226 *g* „	208 *g* „
„ Radfahrer während des Sechstagerennens[1])	169 *g* „	
„ Radfahrer während des Sechstagerennens[1])	179 *g* „	
„ Studenten, Ruderer[1]) . . .	135—171 *g* „	
„ „ Fußballspieler (5700 Kal.[1])	181 *g* „	
„ „ „ (7900 „ [1])	270 *g* „	

Ich würde diese Zahlen noch sehr vermehren können, wenn ich auch noch die Bestimmungen der Eiweißnahrung ganzer Familien mit aufführen wollte, die in Amerika von Atwater und seinen Mitarbeitern in bedeutender Zahl ausgeführt worden sind, die sich aber auch in der deutschen Literatur, besonders der nationalökonomischen, reichlich finden. Aber so wichtig sie für volkswirtschaftliche Zwecke sind, so große Bedenken habe ich gegen ihre Verwendung für physiologische Berechnungen.[2]) Man erfährt aus ihnen wohl, was eine Familie von 2 Erwachsenen, 3 halbwüchsigen und 2 kleinen Kindern ißt. Will man aber daraus die Kalorienproduktion oder den Eiweißumsatz einer einzelnen Person berechnen, so muß man erstens die Voraussetzung machen, daß die Nahrung von allen Familienmitgliedern gleichmäßig gegessen wird, was in der Regel nicht zutrifft. Zweitens muß man die verschiedenen Personen nach einem bestimmten Schema — Mann 1, Frau 0·8, Knabe 0·8, Kind 0·5 etc. — auf einen Normalmann umrechnen, und Sie haben früher gehört, daß 14jährige Knaben mehr essen müssen als Erwachsene mit sitzender Lebensweise. Daß am Schluß der Rechnung die auf einen Erwachsenen berechnete Nahrung genau in Eiweiß, Fett und Kalorien erscheint, macht diese Budgets für uns noch nicht verwertbar, Wenn man sie durchsicht, findet man übrigens immer wieder 90—110 *g* Eiweiß pro Kopf, aber, wie gesagt, sehr beweisend sind diese Zahlen nicht.

[1]) Ebenda, Bull. Nr. 98 (1901). — [2]) Vgl. die Kritik der Arbeiterbudgets von F. Kestner, Arch. f. Sozialwissenschaften und Sozialpolitik, **19**, S. 307 (1904).

Um so mehr sind es die oben aufgeführten. Sie sehen, meine Herren, daß der Eiweißgehalt der menschlichen Nahrung bei allen untersuchten Völkern, bei Deutschen, Skandinaviern, Italienern, den Bewohnern von Siebenbürgen, bei Amerikanern, Japanern und Malaien, annähernd gleich ist. Weder die Rasse noch das Klima bedingt einen Unterschied, noch vor allem die Beschäftigung. Die Zahlen für Roheiweiß liegen überall zwischen 100 und 130, die für Reineiweiß zwischen 90 und 120. Abweichungen nach unten kommen nur bei kleinen, schlecht genährten Leuten vor, nach oben nur dann, wenn der Kalorienbedarf so groß wird, daß selbst bei Ernährung mit den eiweißarmen Vegetabilien, mit Brot, Reis, Mais etc. die Eiweißmenge über 130 *g* steigen muß. Das Beispiel der Liebigschen Holzfäller, die bei 6000 Kalorien mit 112 *g* Eiweiß auskamen, oder des Siegers im Dauermarsch[1]), von dem ich in der vorigen Vorlesung sprach, der bei einer Gesamtverbrennung von 12.400 Kalorien nur 134 *g* Eiweiß umsetzte, beweisen aber, daß selbst dabei der Mensch mit seinem gewöhnlichen Eiweißgehalt auskommen kann. Die außerordentliche Gleichmäßigkeit des Eiweißgehaltes der menschlichen Nahrung bei allen Völkern, bei allen Gewerben und in allen Ständen ist ein schlagender Beleg dafür, daß die Menge der Eiweißnahrung in der Organisation des Menschen begründet liegt und daß wir die Eiweißmenge unserer Nahrung nicht willkürlich verändern dürfen.

Eiweißnahrung und Gesamtbedarf.[2])

Die volle Bedeutung dieses gleichmäßigen Eiweißgehaltes unserer Nahrung können wir erst erkennen, wenn wir ihn mit dem wechselnden Bedarf an Nährmaterial überhaupt vergleichen. Sie haben früher, in Vorlesung 21, gehört, daß der Brennwert der menschlichen Nahrung außerordentlich verschieden sein kann, je nach der Menge von Muskelarbeit, die der Mensch leistet. Jemand, der zu der ersten der dort genannten Kategorien gehört, ein Kaufmann, Jurist oder Schreiber, ein Schneider, Lithograph oder Zigarrenarbeiter braucht im Tage eine Nahrung von 2400 Kalorien, ein Schmied oder ein Maurer um die Hälfte mehr, ein Lastträger, Bierbrauer, Erdarbeiter oder Holzfäller das Doppelte. Alle drei aber gebrauchen gleichmäßig nur 100 *g* Eiweiß. Die Versuchsperson von Pettenkofer und Voit setzte um

in der Ruhe	bei Muskelarbeit
122 *g* Eiweiß	122 *g* Eiweiß
2488 Kalorien	3614 Kalorien

---

[1]) W. Caspari, Pflügers Arch., **109**, 473 (1905). — [2]) Das Folgende habe ich kurz auseinandergesetzt in einem Vortrage auf dem International Congress of Arts and Sciences, St. Louis, 1904, Bd. IV, S. 327. Auch Süddeutsche Monatshefte, September 1905. —

Atwater und Benedict fanden im Durchschnitt ihrer 115tägigen Versuche im Respirationskalorimeter folgenden Reinumsatz:

in der Ruhe	bei Muskelarbeit
106·9 *g* Eiweiß	108·1 *g* Eiweiß
2260 Kalorien	4556 Kalorien

Die Eiweißmenge ist also gleich, aber die Menge der stickstoffreien Nahrungsstoffe ist verschieden. Der Versuchsmann von Voit und Pettenkofer mußte zu der gleichen Menge Eiweiß, wenn er arbeitete, noch für 3171 Kalorien Fett und Kohlehydrate hinzulegen, wenn er ruhte, nur für 2045. Die Männer, die von Atwater[1]) und Benedict untersucht wurden, brauchten in der Ruhe 1823 Kalorien in eiweißfreiem Material, bei der Arbeit 4119. Die Nahrung der Menschen ohne Muskelarbeit ist also nicht absolut, wohl aber relativ reicher an Eiweiß. Nach den Zahlen von Rubner[2]) werden durch Verbrennung von Eiweiß gedeckt bei einem

Arzt	20% der Kalorien
Schreiner	17% „ „
Dienstmann	17% „ „
Bauernknecht (Italien) . .	15% „ „
Bauernknecht (Siebenbürgen)	13% „ „
Holzfäller (Bayern) . . .	8—9% „ „

Menschen ohne Muskelarbeit müssen also die gleiche Eiweißmenge in einer geringeren Gesamtmenge von Nahrung aufnehmen. Nun bitte ich Sie, folgende Tabelle zu betrachten, aus der Sie die Menge von Kalorien ersehen, die auf 100 *g* Eiweiß in den wichtigsten unserer Nahrungsmittel kommen.

Auf 100 *g* Eiweiß[3]) kommen in

Fleisch . . .	495 Kal.[3])	grobem Brot . .	4552 Kal.
Eiern . . .	1133 „	feinem „ . .	4720 „
Käse . . .	1704 „	Kartoffeln . .	5000 „
Milch . . .	2070 „	Reis	5600 „
Mais . . .	4104 „		

Aus diesen Zahlen ergibt sich mit voller Bestimmtheit, daß bei schwerer Muskelarbeit eine Ernährung angemessen sein kann, die fast ausschließlich aus Vegetabilien, aus Brot, Reis oder Kartoffeln besteht. Der schwer arbeitende Handarbeiter oder Steinhauer, der 3900 Kalorien

---

[1]) W. O. Atwater, Ergebnisse d. Physiol., III, Biochemie, 1904, S. 558. — [2]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **21**, 385 (1885). — [3]) Sowohl das Eiweiß wie die Wärmewerte sind nach Abzug der Verluste im Kot berechnet, was nach Rubners Zahlen (Zeitschr. f. Biol., **42**, 261) für Fleisch, Brot, Kartoffeln und für Milch (ibid. **36**, 56) ganz sicher, für die anderen Speisen nach Rubners Ausnutzungszahlen (Vorlesung 15) nahezu sicher möglich ist.

im Tage umsetzt, erhält in 1800 *g* Brot und 85 *g* Käse 3900 Kalorien und 100 Eiweiß. Der japanische oder chinesische Kuli, dessen Leistungsfähigkeit im Wagenziehen und Lastentragen der Europäer bewundert, kann sich unbedenklich mit Reis und wenigen Zusätzen ernähren; denn in 1167 *g* Reis erhält er neben 70 *g* Eiweiß 4050 nutzbare Kalorien und soviel braucht er für seine Muskelarbeit.

Ganz anders der Mensch mit sitzender Lebens- und Arbeitsweise, der nur 2400 Kalorien im Tage benötigt. Wollte der sich mit Brot und Mehl allein nähren, so könnte er die erforderlichen 2400 Kalorien durch 1100 *g* Brot decken. Aber dann bekommt er nur 49·8 *g* nutzbares Eiweiß und nicht die 100 *g*, die er braucht. Er muß, um sich richtig zu ernähren, einen Teil des Brotes oder der anderen Vegetabilien durch irgend etwas ersetzen, das viel Eiweiß enthält, aber wenig Fett und wenig Kohlehydrate. Am geeignetsten ist hierfür das Fleisch, das am meisten Eiweiß und relativ am wenigsten von anderen Stoffen enthält, aber auch Fischfleisch, Milch und Milchpräparate, zumal Käse, oder Eier erfüllen die Bedingung. Sie sehen, daß die qualitative Verschiedenheit der Nahrung bei verschiedener Arbeit ein physiologisches Erfordernis ist. Erst dadurch versteht man die Unterschiede der Nahrung in verschiedenen Ländern und innerhalb der Länder in den verschiedenen Bevölkerungsklassen. Die italienischen Landarbeiter und die asiatischen Kulis nähren sich nicht deshalb hauptsächlich von Mais, Brot und Reis, weil sie „bedürfnislos" sind, oder weil sie infolge des heißen Klimas weniger Ausgaben haben, oder weil ihr Körper so geartet ist, daß er mit wenig Nahrung auskommt, sondern sie haben schwerere Muskelarbeit zu leisten als die europäischen Arbeiter, und deshalb kommen sie mit einem eiweißarmen Nahrungsmittel aus, das ihnen bei der Masse, in der sie es essen, auch die erforderliche Eiweißmenge liefert.

Noch viel interessanter sind die Differenzen innerhalb eines Landes. Denn hier handelt es sich um den Gegensatz zwischen körperlicher und geistiger Arbeit. Über den Stoffverbrauch bei der geistigen Arbeit wissen wir allerdings gar nichts, groß scheint er nicht zu sein. Ob jemand gar nichts tut oder geistig arbeitet, macht also für die Menge seiner Nahrung vermutlich kaum etwas aus. Aber Beschäftigungslosigkeit ist eine Ausnahme. Auf der einen Seite stehen diejenigen, die mit ihren Muskeln schwere Arbeit leisten, auf der anderen die wohlhabenden, die oberen Klassen, die von Berufs wegen nicht körperlich tätig sind. Für die ersteren ist eine vegetarische Lebensweise möglich, für die letzteren ist sie falsch, und wir sehen denn auch, daß lange Zeit hindurch der Genuß von Fleisch ein Privileg der Wohlhabenden gewesen ist, während sich die Handarbeiter von einer wesentlich vegetabilischen Kost nährten. Die typische Kost der

Ackerbauländer baut sich auf die Zerealien auf. Die Masse der Kalorien und des Eiweißes wird je nach der Gegend durch Brot, Mais, Reis oder Kartoffeln gedeckt, Fett wird nur in Öl, Milch, Käse und Schmalz hinzugefügt, Eiweiß in Milch und Milchprodukten und Leguminosen, in Neapel und in Japan in Fischen und anderen Meerestieren; Fleisch ist Festtagsessen. Dieser Ernährungsart gehört das Voitsche Kostmaß an, das für den mittleren Arbeiter 118 Eiweiß, 56 Fett, 500 Kohlehydrate fordert. Von den nicht durch Eiweiß gedeckten Kalorien kommen 80 auf Kohlehydrate, 20 auf Fett; bei der Ernährung der Soldaten nach Voit kommen sogar 90% der stickstoffreien Kalorien auf Kohlehydrate, bei der von Voit mitgeteilten eines schwer arbeitenden Brauknechtes 78%. Bei den armen Neapolitanern kommen nach Manfredi[1]) 15, bei den armen Japanern[2]) 6% der Kalorien auf Fett. Diese Kost stammt ganz überwiegend aus dem Pflanzenreich.

Im Laufe des letzten Jahrhunderts hat die Kulturentwicklung, wie Sie wissen, eine große Änderung in der Beschäftigung der Bevölkerung hervorgerufen. Einmal hat die Zahl der Leute, die gar nicht körperlich arbeiten, bedeutend zugenommen, es gibt viel mehr Kaufleute, Beamte, Schreiber als früher. Zweitens ist in der Landwirtschaft und dem alten Handwerk ein erheblicher Teil der menschlichen Muskelkraft durch die Kraft der Maschine ersetzt worden, das Getreide wird nicht vom Menschen gedroschen, sondern mit der Dreschmaschine, auf einem modern betriebenen Gute sitzt der Pflügende auf seinem Pfluge, dem Schreiner, dem Schuster, dem Schlosser ist eine Menge gerade schwerer Arbeit abgenommen worden. Drittens endlich, und das ist das Wichtigste, hat sich die ganze Masse der industriellen Arbeiterschaft überhaupt erst gebildet. Arbeiter und Arbeiterinnen in chemischen und Maschinenfabriken, in der Konfektions- und Zigarrenindustrie usw. usw. hat es früher überhaupt nicht gegeben, und von dieser großen Menschenklasse, die heute in Deutschland fast die Hälfte der Bevölkerung ausmacht, hat der größere Teil keine schwere Muskelarbeit zu leisten, sondern ist sitzend tätig, oder es wird die Arbeit von der Maschine geleistet und der Mensch hat die Maschine lediglich zu beaufsichtigen und zu lenken. Während ehemals nur ein kleiner Teil der Männer der ersten Kategorie (Vorlesung 21) angehörte und die Masse des Volkes schwere und schwerste Muskelarbeit leistete, ist das heute anders geworden, und damit mußte sich auch die Nahrung ändern. Schon auf dem Lande muß heute im ganzen weniger gegessen werden als vor einem Menschen-

---

[1]) L. Manfredi, Arch. f. Hygiene, 17 (zitiert nach Rubner, v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie). — [2]) O. Kellner u. Y. Mori, Zeitschr. f. Biol., 25, 102 (1889); ferner zahlreiche Angaben über diese Ernährungsform bei C. v. Voit, Hermanns Handbuch der Physiologie, VI, 1, S. 508 ff.

alter, dafür aber eine eiweißreichere Kost, und in den Städten muß heute der Durchschnitt der Bevölkerung sich so nähren, wie früher nur die gebildeten und wohlhabenden Klassen. Es ist nicht „Begehrlichkeit" und Genußsucht der Arbeiter, wenn sie sich einen reichlichen Genuß von Fleisch, Milch, Eiern etc. zu verschaffen suchen, sondern ein derartiges Verlangen ist physiologisch begründet.

In den Ländern mit der älteren Industrieentwicklung, in England und Nordamerika, ist denn auch der Fleischgenuß der Arbeiter bereits ein sehr reichlicher. Das Zurücktreten von Brot und Kartoffeln in der Kost, die großen Mengen von Fleisch, Butter, Sahne, Milch fallen jedem Europäer auf, der nach den Vereinigten Staaten kommt.[1]) Zunächst imponiert uns die Kost als eiweißreich, aber die Analysen von Atwater und Chittenden haben ergeben, daß das nicht der Fall ist. Nur der relative Anteil des Eiweißes ist größer und das Fett tritt auf Kosten der Kohlehydrate, die animalische Nahrung auf Kosten der pflanzlichen in den Vordergrund. Sehr deutlich zeigt sich das in einer großen Statistik über die Ernährung von 2567 Arbeiterfamilien.[2]) Für die Ernährung des Einzelnen erhält man hier ebensowenig brauchbare Werte wie aus anderen Arbeiterbudgets. Aber der durchschnittliche Anteil der einzelnen Nahrungsmittel an der Nahrung läßt sich ersehen. Danach kamen von den Kalorien auf:

Fleisch, Geflügel, Fisch . . .	24%
Eier	2%
Milch, Käse, Butter, Speck . .	22%
Zucker und Sirup	12%
Brot, Mehl, Kartoffeln, Reis . .	40%

48% der Kalorien sind animalischen Ursprungs, 60% in zellulosefreien Nahrungsmitteln enthalten; nur 50% der Kalorien sind in Kohlehydraten enthalten und von diesen sind über ein Viertel Rohrzucker. Von dem Eiweiß sind 59% animalischen Ursprungs.

Bei uns in Deutschland nähern sich die Wohlhabenden schon lange dieser anderen animalischen Kost. Die Kost der von Forster (s. o.) vor 35 Jahren untersuchten Münchener Ärzte enthielt schon nur noch 52 und 45% der Kalorien in Kohlehydraten. Daß aber auch weitere Kreise der Bevölkerung ihren Übergang zur fleischreicheren Kost vollziehen, lehrt die Statistik. Denn der Verbrauch an Brotgetreide und Kartoffeln ist in Deutschland auf den Kopf der Bevölkerung im Laufe der letzten 30 Jahre unverändert geblieben[3]), da in diesen, übrigens recht ungenauen Zahlen auch der Verbrauch

---

[1]) A. Kolb, Als Arbeiter in Amerika. Berlin 1905; B. Laquer, Trunksucht und Temperenz in den Vereinigten Staaten. Wiesbaden 1905. — [2]) Bull. of the Bureau of Labor, Nr. 54 (September 1904); hergestellt für die Weltausstellung in St. Louis, S. 1162. — [3]) Statistisches Jahrbuch für das Deutsche Reich, 1905.

zu Brennereizwecken, zur Stärkefabrikation usw. steckt, wird tatsächlich wohl ein Rückgang vorhanden sein. Der Fleischverbrauch Deutschlands ist nicht exakt zu bestimmen, der Viehbestand hat sich ganz außerordentlich gehoben.[1]) Für Sachsen[1]) wird auf Grund der Schlachtsteuer der Verbrauch an Rind- und Schweinefleisch pro Kopf der Bevölkerung angegeben:

1835—1844	16 *kg*	1874—1884	30 *kg*
1844—1854	17 *kg*	1884—1894	35 *kg*
1854—1864	21 *kg*	1898	41 *kg*
1864—1874	25 *kg*	1903	44 *kg*

Daß die Zunahme des Verbrauches hauptsächlich auf der Zunahme der industriellen Bevölkerung beruht, beweisen die Zahlen für Frankreich, wo der Verbrauch pro Kopf der Bevölkerung in den Städten gleichgeblieben, auf dem Lande wenig gestiegen, im ganzen stark gestiegen ist. Ferner erhellt die Abhängigkeit des Eiweißverbrauches von der industriellen Entwicklung aus folgender, von König[2]) mitgeteilter Schätzung des Fleischkonsums pro Kopf der Bevölkerung.

Der Fleischkonsum pro Jahr und Kopf betrug in:

Deutschland, Städte	53 *kg*	Belgien und Holland	31 *kg*
Deutschland, Land	32 *kg*	Österreich	29 *kg*
Australien	112 *kg*	Rußland	22 *kg*
Nordamerika	64 *kg*	Spanien	22 *kg*
England	48 *kg*	Italien	10 *kg*
Frankreich	34 *kg*		

Der steigende Fleischverbrauch und das Zurücktreten des Brotes und der Kartoffeln führt außer zu der relativen Zunahme des Eiweißgehaltes zu einer Verdrängung der Kohlehydrate durch Fett, vor allem zu einem starken Ansteigen des Konsums von Milch, Rahm und Butter. Nebenher wird die Stärke in erheblichem Maße durch Rohrzucker ersetzt, wie das der Vergleich mit der amerikanischen Ernährung, aber auch die deutsche Statistik deutlich zeigt.

Meine Herren! Bis zu dieser neuesten Entwicklung waren die eiweißreichen animalischen Speisen, vor allem das Fleisch, physiologisch erforderlich nur für die Wohlhabenden und eine Folge davon ist ihre hohe Wertschätzung. In Laienkreisen werden Sie noch heute ganz allgemein die

---

[1]) O. Gerlach, Handwörterbuch der Staatswissenschaften, Artikel Fleisch, Bd. III, 1098 (1900). — [2]) J. König, Chemie der Nahrungs- und Genußmittel, Bd. 2, S. 416, 4. Aufl., Berlin 1904.

Meinung finden, Fleisch hätte den höchsten Nährwert von allen Stoffen, und auch Physiologen haben der Eiweißnahrung lange Zeit eine ganz übertriebene Bedeutung zugeschrieben. Daß eine bestimmte Eiweißmenge zwar nötig, ein Überschreiten des Bedarfes aber unzweckmäßig ist, habe ich Ihnen eben auseinandergesetzt. Nährwert hat Eiweiß nicht mehr als Zucker, und Fleisch hat wegen seines hohen Wassergehaltes sogar sehr wenig Nährwert. Ich habe früher (Vorlesung 13) davon gesprochen, wie die Überschätzung des Eiweißes als Nahrungsstoff die Lehre vom Eiweißstoffwechsel auf falsche Bahnen gelenkt hat. Sie wäre nie entstanden, hätte sie sich nicht auf die Beobachtung gestützt, daß die Wohlhabenden eine relativ eiweißreiche, die Armen eine relativ eiweißarme Nahrung genießen. Wenn wir uns von der Überschätzung des Nährwertes des Eiweißes freimachen, wird es uns auch nicht mehr als paradox erscheinen, daß der nicht arbeitende Mensch Fleisch, Eier und Milch braucht, der schwer arbeitende mit Brot und Kartoffeln auskommt. Die Vegetarianer weisen mit Stolz auf die gewaltigen Leistungen vegetarisch lebender Menschen auf sportlichem Gebiete hin und verkennen dabei den ganzen Zusammenhang. Wer Sport treibt und seine Muskeln stark betätigt, der kann gut vegetarisch leben. Schwer wird es nur dem Menschen ohne Muskelarbeit, der durch seinen Beruf zu sitzender Lebensweise gezwungen wird. Der kann im allgemeinen nicht vegetarisch leben, weil er in der vegetabilischen Nahrung entweder zu viel Nährmaterial erhält oder zu wenig Eiweiß.

Eine weitere Folge davon, daß die animalische Nahrung in früheren Zeiten ein Privileg der Wohlhabenden war, ist ihr hoher Preis. Er ist es, der in Deutschland den Übergang von der älteren Zerealienkost zu der neuen Fleisch-Milch-Zuckerkost erschwert und verlangsamt. Er erschwert ihn gerade für diejenigen Menschen, die ihn am nötigsten hätten. Im gewerblichen Leben werden die muskelstarken Männer am besten bezahlt, die noch am ehesten mit vegetabilischer Kost auskommen könnten, schlecht bezahlt sind Weber, Schneider und Näherinnen, Zigarrenarbeiter[1]) und andere hausindustriell tätige Männer und Frauen, die sitzend arbeiten und die deshalb am ersten zu der Fleischkost übergehen müßten. Diese Berufe und ebenso die der Schreiber und kleinen Beamten leiden unter dem Übergang von der alten zur neuen Kost, in dem sie mitten darin stecken. Ob es lediglich die hohen Preise sind oder ob auch die Macht der Gewohnheit den Übergang verzögert, stehe dahin. Physiologisch wünschenswert ist es offenbar, daß der Übergang möglichst bald und vollkommen erfolgt. Nur dann wird die Ernährung so richtig den heutigen Bedürfnissen angepaßt sein, wie sie früher den damaligen Arbeitsverhältnissen genau entsprach.

---

[1]) Wörishoffer, Die soziale Lage der Zigarrenarbeiter in Baden. Beilage zum Bericht des Gr. Badener Fabrikinspektors für 1889.

Die zerealienarme Kost hat freilich auch einen Nachteil. Sie wird leicht zu zellulosearm, und auf die schädlichen Folgen der Zellulosearmut habe ich ja schon in Vorlesung 15 aufmerksam gemacht und habe Ihnen gesagt, daß hier die eigentliche Ursache des Vegetarianismus und verwandter Reformbestrebungen liegt. Natürlich ist es falsch, dem Mann mit geringer Muskelarbeit die Nahrung des Landarbeiters aufreden zu wollen. Es gibt offenbar nur zwei Heilmittel: entweder, und das dürfte das rationellste sein, man ändert seine Lebensweise, indem man die Muskelarbeit, die einem im Berufe versagt ist, außerhalb des Berufes sucht; das ist die physiologische Ursache des Sports, der überall zuerst von den geistigen Arbeitern gepflegt wurde, heute aber auch schon in Arbeiterkreisen in rapider Zunahme ist, und in dessen Entwicklung uns die älteren Industrieländer wieder vorausgeeilt sind. Oder aber man bleibt bei der animalen, der Fleisch-Milch-Zuckerkost mit wenig Kartoffeln und Brot und fügt, um sich Zellulose zu verschaffen, Obst, Früchte, Salat usw. zur Kost hinzu, d. h. Stoffe, die wenig Nährwert besitzen, aber viel Zellulose enthalten, schlecht ausnutzbar und außerdem noch schmackhaft sind (vgl. die folgende Vorlesung). Auch das geschieht bei den Amerikanern in weitem Umfange; zumal Obst wird in Mengen konsumiert, von denen man sich bei uns keine Vorstellung macht.

Gelingt es aber, der Gefahr der Zellulosearmut auszuweichen, so hat die animale Kost ihre erheblichen Vorteile. Erstens ist sie weniger voluminös[1]) und erfordert deshalb weniger Arbeit beim Essen, weniger Arbeit für den Darmkanal, zweitens ist sie abwechslungsreicher und deshalb schmackhafter und besser verdaulich. Drittens endlich, und das ist ihr Hauptvorteil, enthält sie keine überflüssigen Kalorien. Die Kalorienmenge in ihr kann bei sportlichen Anstrengungen durch Zulage von Fett, Butter und Zucker auf jede beliebige Höhe gebracht werden; wenn aber der Gesamtbedarf gering ist, besteht bei ihr infolge des Fleischgenusses nicht der Konflikt zwischen dem Mangel an Eiweiß und dem Überfluß an Kalorien. Es wird bei uns noch vielfach Wert auf die Frage gelegt, ob die Ernährung bestimmter Volksklassen und Gruppen von Arbeitern oder Arbeiterfamilien auch die hinreichende absolute Menge von Eiweiß enthalte. Ich glaube, daß das heute, abgesehen vielleicht von vereinzelten Gegenden mit Hausindustrie, im allgemeinen der Fall ist. Es muß vielmehr der entscheidende Wert auf die qualitative Zusammensetzung der Nahrung gelegt werden, ob diese nicht etwa für die betreffende Arbeitsweise falsch ist. Sehen Sie sich einmal das durchschnittlich geringe Körpergewicht, die schlanke Gestalt der Engländer und Amerikaner an. Es ist natürlich

[1]) M. Rubner l. c., v. Leydens Handbuch.

denkbar, daß klimatische oder Rasseneinflüsse dabei eine Rolle spielen, auch den geringeren Alkoholgenuß kann man zur Erklärung heranziehen. Aber wenn man überlegt, daß der italienische Landbewohner wenig Alkohol zu sich nimmt und keineswegs mager ist, wird man doch zu dem Schlusse kommen, daß die Ernährung des Amerikaners die Hauptrolle spielt, die es ihm leichter als dem Deutschen gestattet, die erforderliche Eiweißmenge zu essen, ohne zuviel Kalorien einzuführen.

Insbesondere ist dabei die Zusammensetzung des Fleisches zu berücksichtigen. Über eine Sonderstellung des Fleisches in der Ernährung kann man ja genug hören; wir haben gesehen, daß physiologisch darüber nichts bekannt ist. Nur eine Eigenschaft hebt das Fleisch aus den übrigen Nahrungsmitteln heraus und das ist sein im Verhältnis zu dem hohen Eiweißgehalt geringer Nährwert. Erbsen enthalten nur 20% weniger Reineiweiß als Fleisch, aber daneben noch viele Kohlehydrate. In 250 *g* frischem, das sind 130 *g* gekochtem Fleisch kann ein Erwachsener die Hälfte seines Eiweißbedarfes decken und behält Spielraum für die anderen Nahrungsmittel. Das Fleisch ermöglicht uns, den Eiweißbedarf und den Gesamtbedarf des Körpers reinlich zu scheiden und jeden von ihnen für sich nach Bedarf zu befriedigen.

---

23. Vorlesung.

Die Nahrung des Menschen.

Meine Herren! Wir haben bisher die einzelnen Nahrungsstoffe behandelt, ihre Verdauung, ihre Verbrennung und ihr sonstiges Schicksal, und wir haben gesehen, wieviel der Organismus des Menschen an Nahrung überhaupt und an Eiweiß bedarf. Dieser Bedarf ist das Entscheidende und durch noch unbekannte Zusammenhänge paßt sich die Nahrung dem Bedarfe an. Sie haben gehört, daß der Eiweißbedarf des Menschen ein recht gleichmäßiger ist und daß außerdem der Mensch eine bestimmte Menge von Kohlehydraten in der Nahrung gebraucht. Das Mehr von Energie, das er nötig hat, kann er mit Fett oder mit Stärke decken; das ist physiologisch gleichgültig und hängt zunächst von der leichteren Beschaffenheit des einen oder anderen Stoffes, sodann von Erziehung und Gewohnheit ab. Infolgedessen stehen dem Organismus sehr verschiedene Möglichkeiten offen, zu dem gleichen Ziele zu gelangen. In welcher Weise es möglich ist, das werden Sie am besten aus der Liste der hauptsächlichen menschlichen Nahrungsmittel ersehen, die ich Ihnen im folgenden gebe und in der die prozentische Zusammensetzung nach Wasser, Eiweiß und anderen stickstoffhaltigen Stoffen, Kohlehydraten, Fett und Asche enthalten ist. Fette und Kohlehydrate werden im allgemeinen vollständig resorbiert und vollständig verbrannt, das Eiweiß wird dagegen, wie Sie gehört haben, nicht vollständig verbrannt, sondern der Brennwert des Harnes muß von dem Brennwert des Eiweißes abgezogen werden. Außerdem wird eine stickstoffhaltige Masse von einem bestimmten Brennwert als Kot ausgeschieden. Daß der Stickstoff nicht oxydiert wird, liegt im Wesen des tierischen Protoplasma begründet und die Verbrennungswärme des Harnes muß daher bei stickstoffhaltigen Substanzen von der Verbrennungswärme der Nahrung abgezogen werden, um die physiologische Verbrennungswärme oder den Nährwert eines Nahrungsmittels zu erhalten. Dieser Wert ist bei manchen Stoffen genau bekannt, indem die Verbrennungswärme des betreffenden

Körpers und die des zu ihm gehörigen Harnes im Kalorimeter gemessen ist. Bei den übrigen Stoffen läßt sie sich, wie Sie gehört haben, mit ziemlicher Genauigkeit berechnen, indem man die Werte für Eiweiß, Kohlehydrate und Fette mit den Rubnerschen Standardzahlen 4·1, 4·1, 9·3 multipliziert. Auf beiden Wegen erhält man den Bruttonährwert der Nahrung, den Nährwert in Rohkalorien. Daraus leitet sich der wirkliche Nährwert in Reinkalorien ab, indem man den Brennwert des Kotes abzieht. Ebenso erfährt man durch Bestimmung des Eiweißgehaltes der Nahrung nur den Roheiweißgehalt; um das Reineiweiß zu erhalten, muß man den Kotstickstoff abziehen. — Ich habe die Stickstoffwerte, wie sie sich meist in den Analysen finden, alle auf Eiweiß umgerechnet, indem ich sie mit 6·25 multiplizierte (vgl. Vorlesung 22).

Was nun die Quellen anlangt, denen diese Zahlen entstammen, und ihre Genauigkeit, so sind viele Tausende von Nahrungsanalysen in dem großen Werke von König[1]) zusammengestellt, und aus den Analysen ist für jede der Substanzen das Mittel gezogen. Aber gerade die Anzahl der Analysen, die von sehr verschiedenem Werte sind, beeinträchtigt ihre Verwertbarkeit, und ich habe deshalb hauptsächlich die Zahlen von Rubner[2]) benutzt, die sich zwar natürlich nur auf einzelne Fälle beziehen, diese aber mit aller Genauigkeit wiedergeben. Weitere Werte finden sich in dem großen Werke von Zuntz[3]) und seinen Mitarbeitern über ihre Stoffwechselversuche in den Alpen. Endlich existiert ein äußerst umfangreiches und sorgfältig bearbeitetes Material über die Zusammensetzung amerikanischer Nahrungsmittel in den Publikationen von Atwater[4]) und seinen Mitarbeitern. Bei Fleisch und den anderen aus dem Tierreich stammenden Produkten lassen sich die Analysen natürlich für deutsche Verhältnisse ohne weiteres verwerten, bei den pflanzlichen zubereiteten Nahrungsmitteln weicht die Zusammensetzung mitunter von der bei deutschen Nahrungsmitteln ab.

Direkte Bestimmungen des Wärmewertes finden sich in den zitierten Arbeiten Rubners; auch bei Zuntz stehen einige für fertige Speisen, besonders Konserven. Die Ausnutzungswerte, mittelst deren das Reineiweiß und die Reinkalorien berechnet sind, entstammen teils auch der zitierten, teils einer früheren Arbeit von Rubner.[5])

---

[1]) J. König, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, 2 Bände. Hauptsächlich Bd. 2, 4. Aufl., Berlin 1904. — [2]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **42**, 261 (1901). — [3]) N. Zuntz (mit Löwy, Caspari, Müller), Höhenklima und Bergwanderungen, 1906, Anhang, Tabelle I. — [4]) W. O. Atwater u. A. P. Bryant, U. S. Department of Agriculture, Office of Experiment Stations, Bull. N. 28 (revised edition), 1902. — Auch in vielen Einzelveröffentlichungen. Bull. 28 enthält aber auf 59 Seiten eine Zusammenfassung. — [5]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **15**, 115 (1879).

Die angegebenen Werte beziehen sich auf die rohen Nahrungsmittel, so wie wir sie beim Bäcker, Schlächter, Gemüsehändler kaufen, aber nach Abzug des für die Ernährung wertlosen Abfalls, der Knochen beim Fleisch, der Kartoffelschalen, der groben Strunke bei manchen Gemüsen etc. Exakte Werte für zubereitete Nahrungsmittel lassen sich im allgemeinen nicht geben. Durch das Kochen oder Dünsten des Fleisches, der Kartoffeln usw. kann sich nur der Wassergehalt ändern, so daß der Nährwert in einem Stücke unverändert bleibt, während er sich auf 100 *g* berechnet stark ändern kann. Beim Braten verschiebt das zugefügte Fett, Butter, Öl, Palmin etc., die Zusammensetzung und den Nährwert sehr bedeutend. Bei komplizierteren Speisen, bei Breien, Suppen, Aufläufen, hängt die Zusammensetzung durchaus von der Zubereitung ab. Bei Kartoffelbrei und Schleimsuppe, die in der gleichen (Krankenhaus-) Küche nach dem gleichen Rezept hergestellt waren, habe ich den Stickstoffgehalt um 33—74% schwanken sehen. Die Zusammensetzung der tischfertigen Speisen ist in einer sehr wertvollen Arbeit von Schwenkenbecher[1]) vor einigen Jahren bestimmt worden; Schwenkenbecher betont stark die Unsicherheit der gesamten Rechnung, sobald man sich an die zubereiteten Speisen halten will. Bei Stoffwechselversuchen, die wissenschaftliche Zwecke verfolgen, muß man sich an eine einfach zusammengesetzte Nahrung halten[2]), bei der Krankenernährung wird es in der Regel vorteilhafter sein, von den frischen Speisen auszugehen und die Speisen und die Zutaten für sich zu berechnen. Danach ist auch bei den Aufstellungen der amerikanischen Autoren verfahren worden.[3])

Tabelle der wichtigeren menschlichen Nahrungsmittel.[4])

I. Animalische Nahrungsmittel.

1. Fleisch.

Für frisches Rindfleisch, das von groben Sehnen und grob sichtbarem Fett befreit ist, berechnet sich nach Rubner (42), im wesentlichen übereinstimmend nach König und Schwenkenbecher

Wasser	Festes	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien roh	Kalorien rein
75·07	24·93	21·7	20·8	2·15	wenig	1·06	114	103

---

[1]) A. Schwenkenbecher, Marburger med. Dissertat., 1900. — [2]) Vgl. N. Zuntz, l. c.; R. O. Neumann, Münchener med. Wochenschr., 1898 u. 1899; Arch. f. Hygiene von 1899 ab. — [3]) U. S. Department of Agriculture, Office of Experiment Stations. Bull. Nr. 38, 63, 69, 98, 107, 109, 116, 132, 136, 175; Farmers Bull., 142. — [4]) Die Bezeichnungen König, Rubner 15, Rubner 42, Zuntz, Atwater, Schwenkenbecher beziehen sich auf die erwähnten Arbeiten. Die Zahlen gelten alle für 100 *g*.

Die Verbrennungswärme und die Ausnutzung sind direkt bestimmt (Rubner 42). Der Eiweißgehalt ist aus dem Stickstoffgehalt (3·47 roh, 3·33 rein) berechnet, der wirkliche ist erheblich niedriger, da etwa 14·5% des Stickstoffes nicht Eiweiß sind. [1]) Schieres, von Fett befreites Kalbfleisch hat höchstens 1% Fett, Schweinefleisch dagegen (Schwenkenbecher und König) 4—5%, Hammelfleisch 2—3% Fett. Dadurch stellt sich deren Gehalt ungefähr auf

	Eiweiß rein	Kalorien rein
Kalbfleisch . . .	18·3	82
Schweinefleisch . .	19·0	118
Hammelfleisch . .	18·9	103

Das Fleisch unserer Schlachttiere enthält nun aber in der Regel erhebliche Mengen von Fettgewebe, das Fleisch, das wir auf den Tisch bekommen, weist (König, Atwater) einen Fettgehalt von 3—30% und mehr auf. Wasser- und Eiweißgehalt vermindern sich entsprechend und man kann daraus Nährwerte berechnen

mittelfettes Rindfleisch. . .	160 Kal.
fettes Rindfleisch	280 „
„ Schweinefleisch . . .	400 „

Aber eine derartige Berechnung ist eigentlich sinnlos, da man aus einem Rostbeaf oder einem Stück Schweinefleisch ja beliebig Stücke ausschneiden kann, die entweder 5% Fett enthalten und überwiegend Fleisch sind, oder die zu 80% aus Fettgewebe bestehen. Es ist richtiger, das Fettgewebe, das man mit dem Fleisch erhält, für sich zu berechnen, und König gibt dafür folgende Zahlen:

	Wasser	Eiweiß	Fett	Kalorien
Rinderfettgewebe	10	etwas	89	831
Hammelfettgewebe . . .	10	—	88	824
Schweinefettgewebe . . .	6	—	92	863

Ferner enthält das käufliche Fleisch noch Knochen, Knorpel, Sehnen usw., die vor der Zubereitung abgetrennt, aber zum Teil noch zu Suppen verwendet werden. Diesen Abfall muß man je nach dem Stück auf 10 bis 35% des gekauften Fleisches rechnen.

Das Fleisch von Wild und magerem Geflügel (Tauben, Feldhuhn etc.) hat etwa die Zusammensetzung von magerem Rindfleisch, das von fetten Poularden oder Gänsen ist sehr fettreich. Das Eßbare von Gänsen enthält nach König 45·5% Fett. Da man beim Geflügel ganze Tiere zu kaufen pflegt, ist der Abfall von besonderem Interesse. Atwater gibt ihn in Prozenten des ganzen Tieres an:

---

[1]) M. Voit, Zeitschr. f. Biol., 45, 91 (1904).

Huhn	41·6%
Puter	22·7%
Ente	25·9% (28% nach König)
Gans	17·6% (27% „ „)

König rechnet, daß von dem ausgenommenen und gerupften, bratfertigen Tier noch 10—18% auf die Knochen usw. abgehen. König rechnet das Eßbare (Fleisch und Fett) wie folgt:

	bratfertiges Gewicht	Fleisch	Fett	Kalorien
fettes Haushuhn	720 *g*	500 *g*	37 *g*	850
mageres Hähnchen . . .	611 *g*	435 *g*	wenig	446
Ente (wild)	840 *g*	660 *g*	„	680
Gans (fett)	3050 *g*	1411 *g*	1060 *g*	11300

Von den inneren Organen haben Zunge, Herz und Niere etwa die Zusammensetzung eines ziemlich fettreichen Fleisches, so daß man die Zahlen für Schweinefleisch einsetzen kann. Die Leber ist meist noch fettreicher und enthält außerdem etwas Kohlehydrate. Atwater gibt an:

Wasser	Eiweiß roh	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien roh
73	19	5·3	1·3	1·3	122

König gibt ähnliche Zahlen. Kalbsmilch hat die Zusammensetzung (Schwenkenbecher):

Wasser	Eiweiß roh	Fett	Asche	Kalorien roh
80	15·45	2·3	2·1	85

Der Stickstoff ist zum erheblichen Teil Nukleinsäure, der Ätherextrakt Lecithin.

Von den Fischen haben die fettarmen (Hecht, Schellfisch, Kabliau, Schleie) einen Eiweißgehalt von 16—18%, einen Fettgehalt von 0·5% und weniger, das heißt etwa die Zusammensetzung von sehr magerem Kalbfleisch mit nur 70—80 Kalorien in 100 *g* Fleisch. Etwa die Hälfte des gekauften Fisches ist eßbar (König, Atwater). Die Forelle und der magere Karpfen haben einen etwas höheren Fett- und Eiweißgehalt, so daß man auf 100 Kalorien kommt. Auch bei ihnen ist die Hälfte Abfall.

Im Gegensatz dazu ist der Nährwert der fetten Fische groß. König gibt für die eßbare Substanz an:

	Eiweiß	Fett	Kalorien	eßbar
Lachs	21%	13·5%	201	65%
Aal	12%	27·5%	305	80%
Hering	15%	7·6%	132	54%
Karpfen (fett)	16%	9%	146	45%

Bei der Zubereitung durch Kochen wird ein erheblicher Teil der Extraktivstoffe des Fleisches entfernt, die aber dann meist als Suppe zum Genuß kommen. Der Nährwert dieser Extraktivstoffe ist minimal, ihre sonstige physiologische Bedeutung wegen der magensafttreibenden Wirkung und anderer Dinge sehr erheblich (vgl. Vorlesung 14). Außerdem wird das Fleisch beim Kochen wasserärmer und verliert daher durchschnittlich 35 bis 48% seines Gewichtes.[1]) Nach Schwenkenbecher werden aus 100 *g* rohem Fleisch

57 *g*	gekochtes	Rindfleisch	62 *g*	gekochtes	Hammelfleisch
72 *g*	„	Kalbfleisch	70 *g*	„	Schweinefleisch
63 *g*	„	Hühnerfleisch	90—95 *g*	„	Fischfleisch

Beim Braten bleiben die Extraktivstoffe im Fleisch und der Wasserverlust ist geringer. Außerdem wird dem Fleisch ja Fett hinzugefügt. Schwenkenbecher rechnet für

100 *g* leichtgebratenes Fleisch . . 25% Eiweiß und 130 Kalorien
100 *g* durchgebratenes „ . . . 35% „ „ 150—230 Kalorien

Für Beefsteak ist ermittelt:

25·8%	Eiweiß	2·0% Fett	124	Kalorien roh	(Schwenkenbecher)
23%	„	— —	—	—	(eigene Beobachtung)

Sie sehen aus allen diesen Zahlen, wie wenig es möglich ist, für gekochtes, gedünstetes oder gebratenes Fleisch exakte Werte anzugeben. Ebenso schwankend ist die Zusammensetzung der Fleischkonserven, der Würste, des Schinkens, der Rauchfleischsorten etc. Der Wasserverlust beim Räuchern von Schinken ist nicht groß, der sogenannte gekochte Schinken hat auch noch erheblich höheren Wassergehalt als gekochtes Fleisch.[2]) Vor allem ist der Fettgehalt äußerst schwankend. Für den von sichtbarem Fett freien Lachsschinken berechnet sich nach Zuntz[3]) für 100 *g*:

Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kalorien roh	Kalorien rein
24	23·0	2·5	126	114
21·6	20·7	3·0	114	103

---

[1]) Schwenkenbecher, ferner Nawiasky, Arch. f. Hygiene, **62**, 147 (1907). — H. S. Grindley und Mitarbeiter, Amerikan. Bull., Nr. 102 u. 141. — [2]) Nawiasky, Arch. f. Hygiene, **62**, 147 (1907). — [3]) Brennwert ist direkt bestimmt, Reinkalorien und Reineiweiß nach Rubners Fleischzahlen berechnet.

König gibt an:

	Eiweiß	Fett	Abfall
		Prozent	
Schinken	25	36	—
Rauchfleisch	27	15	—
Corned-Beef	22	5—12	—
Schlackwurst	20	26	—
Mettwurst	14—19	40—48	—
Zervelatwurst	19—24	46—52	—
Blutwurst	10—12	9—11	—
Leberwurst	10—16	14—36	—
Salami	23—28	48—54	—
Pökelhäring	19	17	ca. 33
Bückling	21	8·5	„ 33
Sprotten	23	16	—

Der Nährwert aller dieser Konserven ist hoch, ihre Verdaulichkeit im allgemeinen nicht schlechter als bei frischem Fleisch, die Zusammensetzung ist äußerst schwankend. Betreffs der Gefahren durch Verfälschungen usw. muß auf die Lehrbücher der Hygiene verwiesen werden.

Hier wären nun noch die künstlich aus Fleisch dargestellten Eiweißpräparate anzureihen, mit denen die Industrie den Markt überschwemmt, zu ihrem Nutzen, aber zu der Konsumenten Schaden.

Denn verdaulicher wird das Eiweiß des Fleisches durch die Behandlung nicht (Vorlesung 13); wenn wir das Fleischeiweiß nicht in der gewöhnlichen Form geben, sondern als Pulver oder in Lösung, so greifen wir in den normalen Gang der Reflexe störend ein; wenn wir die Extraktivstoffe und Salze des Fleisches entfernen, so beseitigen wir Stoffe, die der Körper braucht (Vorlesung 14). Kurz, Sie sehen, daß es nur nachteilig sein kann, das Nahrungseiweiß aus seiner natürlichen Verbindung herauszureißen und für sich zu geben. Bei der Behandlung appetitloser Kranken kann der Arzt wohl einmal von solchen Nährpräparaten Gebrauch machen, schon um die Diät abwechslungsreicher zu gestalten oder aus suggestiven Gründen, der Gesunde oder Kranke aber, der sich, durch die Reklame verlockt, ein solches Präparat kauft, der ist hereingefallen. Denn er muß zu dem, was die Nahrungsmittel an sich kosten, noch die Arbeit bezahlen, die erforderlich ist, das Präparat aus dem natürlichen Nahrungsmittel zu isolieren. Die Nährpräparate gehören nicht in die Ernährungsphysiologie.

2. Tierische Fette.

Für frischen Speck gibt Rubner (42) an:

Wasser	Festes	Eiweiß	Fett	Asche	Kalorien
5	95	0·37	94·4	0·26	897

Für gesalzenen durchwachsenen Speck gibt König an:

Wasser	Eiweiß	Fett	Asche
9	9·7	76	5·4

Rindertalg, Gänse- und Schweineschmalz sind fast reines Fett.

3. Eier.

Das Gewicht der Eier schwankt erheblich, bei Hühnereiern von 30 bis 72 *g*, die Zusammensetzung der Eier ist dagegen sehr gleichmäßig. König gibt für den Inhalt (Eiweiß und Eigelb) an in Prozenten:

Wasser	Festes	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien
73·7	26·3	12·6	12	0·67	1·07	156

Das Durchschnittsgewicht eines Eies mit Schale gibt er zu 53 *g* an, wovon 6 *g* auf die Schale kommen, 31 *g* auf das Weißei, 16 *g* auf das Gelbei. Rubner fand für 1 Ei im Durchschnitt 45·1 *g* ohne Schale; für diesen Inhalt berechnet sich:

Wasser	Festes	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kalorien roh	Kalorien rein
33·3	11·8	6·18	6·0	5·0	71	68

Von dem Fett sind etwa 0·8 *g* Lecithin.

Bei anderen Vogeleiern braucht man nur das Gewicht zu kennen, um den Eiweißgehalt und den Wärmewert annähernd zu berechnen. Auch die Schale wiegt immer 10—11%.

4. Milch.

Für Kuhmilch liegen genaue Analysen von Rubner[1]) mit direkter Bestimmung des Wärmewertes und der Ausnutzung vor. Der bessere der Versuche[1]) ergab folgende Werte für 100 cm^3.

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **36**, 56 (1898). In dem anderen Versuche hatte die Milch weniger als das gesetzliche Minimum an Fett.

Wasser	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien roh	Kalorien rein
87·65	3·25	3·021	3·26	4·4	0·75	66	62·5

Die zahlreichen anderen Analysen ergaben durchschnittlich ähnliche Werte, nur der Fettgehalt schwankt stärker. König berechnet aus 75 Einzelanalysen den Durchschnitt:

Wasser	Festes	Eiweiß	Fett	Zucker	Asche	Kalorien roh	Kalorien rein	Spez. Gewicht
87·27	11·73	3·39	3·68	4·94	0·72	68·5	64·9	1·0313

Von dem Eiweiß sind über 80% Kasein, 5—6% Extraktiv-N. Die Ausnutzung ist bei Kindern und Erwachsenen gleich gut.

Die Analysen der Frauenmilch schwanken bedeutend mehr als die der Kuhmilch, besonders im Fettgehalt. Rubner und Heubner[1]) geben z. B. für die Milch einer und derselben Frau an 4 Tagen an:

Wasser	Festes	N	Fett	Zucker	Asche
88·46	11·54	0·168	3·36	6·55	0·14
89·23	10·77	0·171	2·90	6·40	0·16
90·04	9·96	0·154	3·06	6·50	0·15
90·16	9·84	0·168	1·76	6·40	0·10

Von dem Stickstoff sind 17% Extraktiv-N. Die kalorimetrische Untersuchung von Milch, Harn und Kot ergab für 100 cm^3 Frauenmilch im Durchschnitt:

Kalorien roh	Kalorien rein	Eiweiß roh	Eiweiß rein
61·3	57·8	1·03	0·9
53·5	51·8	1·0	0·8

Die Kalorien der Frauenmilch werden von dem Säugling also besonders gut ausgenutzt, der Stickstoff aber nicht. Nur der Eiweißansatz ist besonders günstig.

5. Rahm.

Der Fettgehalt des Rahms ist ein so wechselnder, daß sich bestimmte Angaben nicht machen lassen. Ein Rahm von 23% Fett enthält 4% Eiweiß und liefert 240 Kalorien in 100 cm^3.

---

[1]) M. Rubner und O. Heubner, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 1.

6. Butter.

Auch der Fettgehalt der Butter schwankt. Doch kann man für gute Butter die mittlere Zusammensetzung annehmen (König, Zuntz):

Wasser	Eiweiß	Fett	Kalorien
14	0·8	85	778

Von den Buttérersatzmitteln hat Margarine nach König etwa die Zusammensetzung der Butter, Palmin und andere Pflanzenfette sind fast reines Fett, ebenso, wie erwähnt, Schmalz und Talg. Auch die Öle sind fast reine Fette.

7. Käse.

Man unterscheidet erstens harte Käse, bei denen die Molke scharf abgepreßt ist, und weiche Käse, die mehr Flüssigkeit, daher auch Kohlehydrate usw. enthalten. Doch sind die Nahrungsstoffe im Käse ja alle durch Bakterien stark verändert, so daß eine Kalorienberechnung nach den Standardzahlen wenig exakt sein kann. Direkte Bestimmungen des Brennwertes sind von Zuntz gemacht worden und diese haben ergeben, daß man durch Multiplikation des Stickstoffes mit 4·1 . 6·25 und des Fettes mit 9·3 ziemlich genau den Brennwert erhält. Auf die organischen Säuren usw., die aus dem Milchzucker entstanden sind, kommt also sehr wenig Verbrennungswärme. Die Zahlen sind nach König:

	Wasser	Eiweiß	Fett	Asche	Kalorien roh
Rahmkäse:					
Gervais . .	43	14	42	1	448
Brie . . .	50	19	27	4·5	329
Fettkäse:					
Cheddar . .	34	27	32	3·8	408
Chester . .	34	28	27	5·0	366
Eidamer . .	37	26	29	5·1	376
Emmenthaler	34	29	30	4·9	398
Schweizer[1]) .	—	28	31·5	—	440 (426 rein)
Gorgonzola .	38	26	31	4·3	395
Gouda . .	37	28	26	5·2	357
Magerkäse[2]) .	43	36	12	4·7	259

[1]) Direkte kalorimetrische Bestimmung nach Zuntz. Durchschnitt aus 5 Analysen. — [2]) Durchschnitt von 6 Sorten.

Der Eiweißgehalt und der Nährwert des Käses ist also hoch, die Ausnutzung (Rubner 15) sowohl des Stickstoffs wie der Trockensubstanz sehr gut, besser als bei der Milch. Der Käse ist daher ein beliebtes und wichtiges Nahrungsmittel. Besonders ist er in allen Ländern der Zerealiennahrung als Eiweiß- und Fetträger hinzugesetzt worden.

II. Vegetabilische Nahrungsmittel.

Für alle Vegetabilien charakteristisch ist ihr hoher Gehalt an Kohlehydraten und ihre Armut an Eiweiß und besonders an Fett, ferner ihr Zellulosegehalt und die dadurch bedingte schlechte Ausnutzbarkeit (vgl. Vorlesung 15). Eine Ausnahme sind Zucker und Öl, die fast chemisch reine Stoffe sind und vollständig resorbiert werden. Sie gehören deshalb physiologisch mit der übrigen Pflanzennahrung nicht zusammen.

A. Vollständig resorbierbare Nahrungsmittel.

1. Zucker.

Der Rohrzucker aus der Zuckerrübe, der bei uns fast ausschließlich genossen wird, besteht zu fast 100% aus Rohrzucker und enthält 396 Kalorien in 100 *g*. Zucker aus Zuckerrohr soll meist nicht ganz so rein sein.

Von anderen Zuckern ist die Glukose zu nennen. Der sogenannte Sirup ist eine konzentrierte Lösung von Glukose und Dextrinen in wenig Wasser. Honig ist eine konzentrierte Lösung verschiedener Zucker (Rohr-, Frucht- und Traubenzucker) mit wenig anderen schmeckenden Substanzen ohne weiteren Nährwert. Ebenso sind die verschiedenen Marmeladen, Iams, Gelees und Fruchtsäfte, im wesentlichen konzentrierte Lösungen von Rohrzucker, Traubenzucker und Dextrinen. Die Spuren von stickstoffhaltigen Bestandteilen usw. haben kaum einen Nährwert, sondern wirken nur durch ihren Wohlgeschmack. Nebenher mögen, da ganze Pflanzenteile verarbeitet werden, noch unbekannte, für die Ernährung wichtige Stoffe darin enthalten sein (Vorlesung 14). Etwas eiweißreicher ist nur Pflaumenmus.

Konditorwaren, Schokolade usw. s. u. unter B 3.

2. Öle.

Sie sind fast reines Fett mit einigen schmeckenden Bestandteilen.

B. Zellulosehaltige Nahrungsmittel.

1. Brot.

Die Getreidekörner bestehen im Inneren aus Stärke mit wenig Stickstoff und wenig Zellulose. Um diesen Stärkekern aber liegt eine Schicht,

die reich an Eiweiß (Kleber), aber auch reich an Zellulose ist. Diese äußere Schicht (die Kleie) kann entweder nun beim Dreschen und Mahlen in der Hauptsache entfernt werden, dann erhält man ein eiweißarmes, aber feines, weißes und gut ausnutzbares Mehl, oder sie wird mit verarbeitet, dann wird das Mehl eiweißreicher, aber auch gröber und die Ausnutzung wird viel schlechter. Wird das Korn endlich kaum zerkleinert und ganz mit verbacken, so entsteht der sogenannte Pumpernickel, der nach der Analyse den größten Eiweißgehalt hat, aber auch am schlechtesten ausgenutzt wird. [1]) Auf diese Weise werden die recht erheblichen Unterschiede in der Zusammensetzung des Brotes physiologisch zum großen Teile abgeglichen. Rubner (42) hat für 4 Brotsorten eine vollständige Analyse mit Bestimmung der Verbrennungswärme von Brot, Harn und Kot gemacht. Die Zahlen beziehen sich zunächst auf die Trockensubstanz:

	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Kohle-hydrate	Fett	Asche	Kalorien roh	Kalorien rein
Grobes Roggenbrot	11·8	6·69	82·8	1·2	—	405	305
Feines Roggenbrot	11·4	7·25	84·1	1·04	—	400	336
Feines Brot [2])	11·06	8·60	85·2	—	3·7 [3])	415 [3])	392 [3])
Feinstes Brot [2])	10·31	8·18	88·2	—	1·5	407	387

Die Zahlen zeigen schlagend, wie hier die mangelhafte Ausnutzung der Kleie die aus den Analysen sich ergebende Reihenfolge in ihr Gegenteil verkehrt. Für frisches Brot lassen sich derartig allgemeingültige Zahlen nicht gut geben, da der Wassergehalt wechselt. Man kann ihn auf ungefähr ein Drittel schätzen; doch kommen Schwankungen von 28—44% vor. Von den oben angeführten Broten ist der Wassergehalt von den beiden letzten angegeben. Schätzt man ihn bei den zwei ersten auf ein Drittel, so erhält man:

	Wasser	Eiweiß, rein	Kohlehydrate	Kalorien, rein
Grobes Roggenbrot	33	4·43	55·2	204
Feines Roggenbrot	33	4·83	56	224
Feines Brot	38·1	5·33	52·7	241
Feinstes Brot	43·9	4·6	49·5	216

Zuntz [4]) gibt für frische Schrippen an:

Eiweiß, roh	Kalorien, roh
10·14	291

[1]) Vgl. Vorlesung 15; M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **19**, 45 (1883). — [2]) Reineiweiß und Reinkalorien sind mit Hilfe anderer Rubnerscher Werte berechnet [Zeitschr. f. Biol., **19**, 45 (1883)]. — [3]) Der Wert ist auffallend hoch (Milchbrot?). — [4]) Nach Zuntz, der Brennwert ist direkt bestimmt.

2. Mehle.

Die feinen Mehle haben natürlich die Zusammensetzung der Brot-Trockensubstanz. Die groben Produkte, die aus Getreidekörnern gewonnen werden, Grieß, Hafergrütze, Quaker Oats etc., haben die Zusammensetzung des gröbsten Brotes und werden entsprechend schlecht ausgenutzt, so daß man alle Mehle ziemlich gleichmäßig entsprechend den obigen Zahlen ansehen kann. Für die Stärkemehle, Mondamin, Sago, Tapioca etc. gibt König an:

Wasser	Eiweiß	Stärke	Kalorien
14—18	ca. 1	81—85	336—352

Für Makkaroni und Nudeln gibt König an:

Wasser	Eiweiß	Stärke (+ Zucker u. Dextrin)	Kalorien
12	11	76	356

Die Ausnutzung von Makkaroni und Mehlspeisen aus feinem Mehl ist nach Rubner (15) für die Energie etwa so gut wie die von feinstem Brot, für den Stickstoff noch etwas besser. Bei der Zubereitung werden alle Mehle, Makkaroni usw. mit viel Wasser, meist auch mit Fett versetzt, so daß der Nährwert der tischfertigen Speisen schwankt (vgl. Schwenkenbecher, der eine große Anzahl Analysen fertiger Speisen angibt).

3. Kuchen, Kakes, Konditorwaren, Marzipan, Schokolade.

Aus Mehl werden außer Brot die vielen Arten von Kuchen und Süßigkeiten hergestellt, die frisch oder als Dauerwaren eine recht bedeutende Rolle in der Ernährung spielen. Kuchen und Kakes werden aus feinem Mehl hergestellt, erhalten aber häufig Zusätze von Milch, Eiweiß, Fruchtsäften usw. und vor allem von Zucker. Von da bis zu den Bonbons, die fast reiner Zucker sind, existieren alle Übergänge. Im Marzipan ist das Fett von Nüssen enthalten, in der Schokolade das Fett der Kakaobohnen, außerdem oft Milch. Die Ausnutzung des Zuckers ist eine vollständige, das Mehl ist feinstes Mehl und wird daher ebenfalls gut ausgenutzt, so daß der Unterschied zwischen Rein- und Rohkalorien bei allen diesen Stoffen klein ist. Bei Eiweiß ist er größer, doch fehlen Bestimmungen; bei den meisten Arten Kakes und Kuchen ist zu bedenken, daß sie sehr locker gebacken sind, daher im Vergleich zu ihrem Volum ein kleines Gewicht haben. König und Schwenkenbecher geben folgende Zahlen, die natürlich nur als ungefährer Anhalt dienen können:

	Wasser	Eiweiß	Fett	Kohlehydrat	Kalorien
Kuchen . .	10	7	0·85	80	—
Lebkuchen .	7	4	3·6	83	390
Honigkuchen .	14	6·6	2·1	76	357
Zwieback . .	13	8·5	1	75	352
Biskuits . .	10	12	7·5	69	400
Kakes [1]) . .	—	9·1	13·3	—	453
„ [1]) . .	—	10·3	11	—	441
„ [1]) . .	—	7·8	13·3	—	427
„ [1]) . .	—	8·1	13·3	—	444
Bonbons . .	—	sehr wenig	sehr wenig	73—97	—
Marzipan . .	10	—	28—33	28—44	—
Schokolade .	1·5	6·3	22	58	—
„ [1]) .	—	5·8	27·3	—	568

Die Schokolade ist also eines der konzentriertesten Nahrungsmittel und ihr Gebrauch bei Touren denn auch sehr verbreitet. Auch Wohlgeschmack, Eiweiß- und Zellulosegehalt fehlen ihr ja nicht.

4. Mais.

Für Maismehl berechnet sich nach Rubner (15)

Wasser	Festes	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien roh	Kalorien rein
14·5	85·5	9·25	7·67	0·45	75·3	0·47	350	316

Atwater gibt an für ungeschälten Mais

Wasser	Eiweiß roh	Fett	Stärke	Kalorien roh	Abfall
10·3	7·5	4·2	66	340	10·9

5. Reis.

Für die Zusammensetzung des gewöhnlichen Kochreis gibt König an, und berechnet sich nach Rubner (15)

Wasser	Festes	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien roh	Kalorien rein
12·6	87·4	8	6	0·5	78	0·8	357	336

Die Analysen von Atwater und Rubner weichen unbedeutend ab. Für zubereiteten, mit Butter gekochten Reis fand Zuntz wegen dieses

[1]) Nach Zuntz, der Brennwert ist direkt bestimmt.

Fettgehaltes entsprechend höhere Brennwerte. Wegen fertiger Reisspeisen, die sehr stark schwanken, vgl. Schwenkenbecher. — Die Ausnutzung des Reisstickstoffes ist schlecht, und Reis wird dadurch von allen zur Massenernährung dienenden Stoffen derjenige, der im Verhältnis zu den Kalorien die geringste Eiweißmenge enthält. Auf 100 *g* Eiweiß kommen 5600 Kalorien.

6. Kartoffeln.

Hier liegen genaue Analysen von Rubner (42) mit direkter kalorimetrischer Bestimmung vor. Für frische Kartoffeln ohne Schale berechnet sich:

Wasser	Festes	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien roh	Kalorien rein
79·06	20·94	1·86	1·56	wenig	18	0·86	81	78

Die Ausnutzung ist also für die Energie sehr gut, und auch für den Stickstoff mit 84% besser als bei feinstem Brot. Alte Kartoffeln sind etwas wasserärmer, und ihre Energie wird etwas schlechter verwertet, ihr Eiweiß nicht. Beim Kochen bleibt die Zusammensetzung der Kartoffeln fast unverändert, beim Rösten kommt natürlich Fett hinzu.

7. Erbsen.

Hier liegen Bestimmungen von Rubner[1]) für Erbsenbrei mit Berücksichtigung der Ausnutzung vor, aus denen sich berechnet:

Wasser	Festes	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien roh[2])	Kalorien rein[1])
13·15	86·85	21·22	18·33	1·2	59·5	2·3	350	310

Atwaters und Königs Zahlen weichen wenig ab. Die Ausnutzung der Erbsen ist also etwa wie die des Brotes. Der Versuch ist mit 600 *g* Erbsen am Tage angestellt; ein Versuch mit 960 *g* ergab eine sehr viel schlechtere Ausnutzung. Auffallend war bei beiden Versuchen der hohe Wassergehalt des Kotes und die dadurch bedingte große Menge Kot überhaupt. Wie in Vorlesung 7 schon erwähnt, erreicht bei Erbsennahrung relativ viel Unausgenutztes den Dickdarm.

Bei frischen Bohnen ändert vor allem der hohe Wassergehalt die Analysen, auch ist die Ausnutzung wegen des hohen Zellulosegehaltes schlecht (Rubner). Die Sojabohne, die in Japan zur Bereitung von Suppen, von Käse, Gemüsen usw. dient, zeichnet sich durch einen hohen Eiweiß- und Fettgehalt aus und dient daher in Japan als wichtiger Zusatz zu den Zerealien.

---

[1]) M. Rubner, Zeitschr. f. Biol., **16**, 119 (1880). — [2]) Zuntz, direkte Bestimmung.

8. Kohl und andere Gemüse.

Für Wirsingkohl liegt eine Analyse von Rubner (15) mit Bestimmung der Ausnutzung vor. Es ergab sich

Wasser	Festes	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kalorien roh	Kalorien rein
89·4	10·6	2·15	1·75	0·58	6·44	1·34	36	26

Spinat, Blumenkohl und andere Kohlarten, Rettig, Gurken, Sellerie, Spargeln usw. haben alle eine diesem ähnliche Zusammensetzung, d. h. etwa 90% Wasser, 1—3% Eiweiß, 5—8% Kohlehydrate. Ihr Nährwert ist also, zumal sie schlecht ausgenutzt werden, minimal, und ebenso ist die Eiweißmenge, die sie dem Körper zuführen, nur klein. Die Zutaten, die sie in der Küche bekommen, Butter, Mehl, sind oft nährender als die Gemüse. Außerdem muß man sich klar machen, daß die Gemüse ein großes Volum haben und daß 100 *g* Gemüse schon eine gehörige Portion ist. Die Bedeutung der Gemüse liegt in ihrem Wohlgeschmack, vielleicht in noch unbekannten Stoffen, die sie wie alle frischen Gewebe enthalten (Anti-Skorbut-Wirkung!), und endlich in ihrem Gehalt an Zellulose, der sie gerade beim Zurücktreten des Brotes und der Kartoffeln besonders wertvoll macht.

Noch wasserreicher sind die Salatgewächse, etwas reicher an fester Substanz hingegen wieder gelbe Rüben, für die sich nach Rubner berechnet

Wasser	Festes	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Kohlehydrate	Fett	Kalorien roh	Kalorien rein
86	14	1·6	1·0	10·9	0·2	63	40

Pilze haben nach König im frischen Zustande einen Wassergehalt von 83—92%, einen Eiweißgehalt von 1·5—6%, Kohlehydrate und Fett enthalten sie nur in geringer Menge. Im lufttrockenen Zustande beträgt der Eiweißgehalt 25—40%, so daß die Pilze als Eiweißträger immerhin in Betracht kommen.

9. Obst.

Für frisches Obst gilt das für Gemüse Gesagte in noch höherem Maße; Nährwert und Eiweißgehalt sind sehr niedrig. Dazu kommt eine schlechte Ausnutzung infolge hohen Zellulosegehaltes. Caspari[1]) war in der Lage, 2—3 Monate an einem Manne zu experimentieren, der sich ausschließlich von frischen Trauben, Äpfeln, Apfelsinen und trockenen Feigen nährte. Er ermittelte N-Gehalt und Brennwert in Kost und Kot:

[1]) W. Caspari, Pflügers Arch., **109**, 473 (1905).

	Eiweiß roh	Eiweiß rein	Kalorien roh	Kalorien rein
Weintrauben . .	0·77	0	79	61
Äpfel	0·75 (0·7—0·8)	0·25	65—71	58—63
Apfelsinen . .	1·16	ca. 0·6	45	ca. 37
Feigen (trocken)	5·0	ca. 3·0	317	ca. 280

Wegen weiterer Zahlen verweise ich auf König und Atwater. Sie sind den genannten ähnlich. Von dem Brennwert kommt ein erheblicher Teil auf organische Säuren und anderes Material, das nicht zu den gewöhnlichen Nahrungsstoffen gehört; die Stoffe werden im Körper verbrannt; aber ob sie ihm auch entsprechend dem Wärmewert zugute kommen, weiß man nicht. Die Bedeutung des Obstes liegt also in Wohlgeschmack und Zellulosegehalt. Apfelsäure und andere Stoffe wirken auch außer der Zellulose abführend. Getrocknete Früchte haben nur noch etwa ein Drittel des Wassergehaltes, der Nebenwert ist daher 5mal höher. Kompotte können infolge Zuckergehalts erheblichen Nährwert haben.

10. Getränke.

Die alkoholischen Getränke haben einen hohen Brennwert durch ihren Alkoholgehalt, da 1 *g* Alkohol ja 7·1 Kal. liefert, und der Alkohol im Körper verbrannt wird. Doch ist es, wie Sie früher gehört haben, fraglich, wie weit dieser Brennwert dem Körper zugute kommt, oder wie weit die schädlichen Wirkungen des Alkohols seine Nährwirkung aufheben (Vorlesung 14). Neben dem Alkohol sind im Wein und im Schnaps kleine Mengen von Stickstoff und anderen Körpern vorhanden, die nur Genußmittel sind; in Likören sind 30—40% Zucker und im Bier (König) 2·6—7·4% Dextrine und andere Kohlehydrate enthalten, so daß der Nährwert des Bieres bedeutend ist. Schwenkenbecher und König geben für 1 Liter Bier an

	Kalorien im Alkohol	Kalorien ohne Alkohol	Kalorien zusammen
Lagerbier	270	240	510
Weißbier	190	220	410
Münchener Exportbier . .	310	260	570
Pilsener	310	190	500
Salvator	340	400	740

Kaffee und Tee sind — abgesehen natürlich von einem etwaigen Milch- und Zuckerzusatz — nur Genußmittel. Kakao hat dagegen beträchtlichen Nährwert und Eiweißgehalt, wird aber, wie die eingehenden Ver-

suche von Neumann[1]) gezeigt haben, ziemlich schlecht ausgenutzt. Neumann gibt für Kakaopulver im Mittel an:

Eiweiß roh	Eiweiß rein	Fett roh	Fett rein	Kohlehydrate	Kalorien roh	Kalorien rein
20·33	15·9	28·35	26·7	15·6	411	376

Für 1 Tasse (6—7 *g*) Kakao gibt das

Reineiweiß	Reinkalorien
1·03 *g*	24·5

Dazu kommen meist erhebliche Mengen von Zucker, die meist mehr Nährwert als der Kakao selbst enthalten. Betreffs der Schokolade s. o. bei Zucker.

Meine Herren! Sie sehen aus dieser Zusammenstellung, in wie verschiedener Weise der Mensch sich seine Nahrung zusammenstellen kann. Ich habe natürlich lange nicht alle Nahrungsmittel in die Liste aufgenommen, sondern nur diejenigen, die bei uns oder in anderen Ländern von besonderer Bedeutung für die menschliche Ernährung sind. Sie sehen, daß die Menschen ihre Kalorien in der Hauptsache mit Fett oder mit Kohlehydraten decken können; die 100 *g* Eiweiß, die sie brauchen, können sie in den Zerealien, den Leguminosen, dem Fleisch oder der Milch finden. Die Kohlehydrate, die der Körper nötig hat, kann er sich in Rohrzucker, in Stärke oder in Milchzucker verschaffen, die Salze und die anderen, in kleiner Menge vorhandenen, aber vermutlich wichtigen Stoffe erhält er in den natürlichen Nahrungsmitteln in hinreichender Menge. Denn, wenn die Stoffe auch bei der Herstellung verändert werden, ursprünglich sind sie doch alle Teile von lebenden Tieren und Pflanzen gewesen und enthalten, falls man nicht zu viel mit ihnen vornimmt, alles, was zur Zusammensetzung und zum Aufbau des lebendigen Körpers nötig ist.

Wenn Sie aber die Zusammensetzung der Nahrungsstoffe recht besehen, so erkennen Sie gerade aus den gegebenen Zahlen die Begrenztheit unseres Wissens in der Ernährungsphysiologie. Vor allem stehen wir wieder vor dem ganz ungelösten Problem: wie haben die Menschen aller Länder und Zeiten, ohne eine Ahnung von der Ernährungsphysiologie zu haben, sich aus dem, was sie um sich sahen, gerade das für sie Richtige heraussuchen können? Wie wählen sie heute noch eine Nahrung, die ihnen die Physiologen nicht vorschreiben können?

Liebig[2]) hat vor 60 Jahren geschrieben: „Geleitet durch Instinkt und Geschmack ist der erfahrene Koch in Beziehung auf die Wahl, Zusammenstellung und Zubereitung der Speisen und ihrer Aufeinanderfolge zu Errungenschaften gelangt, welche alles übertreffen, was Chemie und Physio-

[1]) R. O. Neumann, Arch. f. Hygiene, 58 (1906). — [2]) Chemische Briefe, 28. Brief.

logie in Beziehung auf die Ernährungslehre geleistet haben.“ Auch heute können wir dem resignierten Satz nur zustimmen. Nach unseren physiologischen Kenntnissen müßte es möglich sein, einen Menschen mit geringer Muskelarbeit mit 400 *g* Käse, 140 *g* Zucker und einem Teller mit grünem Salat richtig zu ernähren oder aus Schokolade und Schellfisch oder Äpfeln und Aal eine Nahrung zusammenzustellen, die genug Eiweiß, Zucker, Kalorien und Zellulose enthält. Kein Mensch wird es für praktisch möglich halten, sich in solcher Weise zu ernähren. Ja, wenn man die kunstvoll überlegte Ernährung betrachtet, die etwa eine Hausfrau bei einem Diner ihren Gästen vorsetzt, so sehen wir noch viele gebotene oder verbotene Zusammenstellungen, die sich jeder physiologischen Deutung entziehen. Ich wüßte für die meisten dieser Vorschriften oder für die Reihenfolge der Gerichte keine physiologischen Gründe anzuführen, ich weiß Ihnen nicht zu sagen, weshalb Braten mit Süßigkeiten zusammen den meisten Menschen nicht mundet oder weshalb die meisten Menschen des Genusses von Brot nicht entraten können. Ein Teil dieser Dinge ist vielleicht lediglich Gewohnheit, die Zusammenstellungen bestimmter Speisen mögen von irgend jemand willkürlich erfunden und später durch die Tradition gefestigt sein wie die Bekleidungsvorschriften. Aber wir müssen bei allen diesen Dingen an die Möglichkeit denken, daß irgend ein physiologischer Zusammenhang besteht, daß für die Verdauung oder für den Stoffwechsel die Zusammenstellung bestimmter Speisen nützlich, die anderer schädlich ist.

Wir dürfen daher die Grundlage des von selbst Gewordenen nicht verlassen. Willkürlich vorschreiben dürfen wir in der Volksernährung nichts, aber wir können und müssen sehr wohl die verschiedenen Formen der menschlichen Ernährung miteinander vergleichen und gegeneinander abwägen. Das wichtigste Resultat eines solchen Vergleiches hat uns zum Schlusse der vorigen Vorlesung beschäftigt.

Register.

(Die fett gedruckten Ziffern geben an, daß der Gegenstand hier hauptsächlich behandelt wird.)
(Alle Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.)

E.

F.

G.

H.

O.

P.

Qu.

R.

S.

T.

U.

V.

W.

X.

Z.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.